Münchener Medizinische Wochenschrift

14. April 1961 103. Jahrg. Heft 15

Schriftleitung: *Hans Spatz* und *Walter Trummert*, München 38, Eddastraße 1
Verlag: *J. F. Lehmann*, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28. Telefon 530079

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. *H. E. Bock*)

Wege moderner Anämieforschung

von H. E. BOCK

Zusammenfassung: Die moderne Anämieforschung kennt drei neuartige Krankheitstypen: die Hämoglobinopathien, die enzymopenischen und die immunhämolytischen Hämozytopathien. — Die Hämoglobinopathien sind von unterschiedlicher Valenz: sie können bei Homozygotie als schwere Erkrankungen, bei Heterozygotie nur in minimaler Ausprägung als „Hauch" („trait") auftreten. Es gibt auch Hämoglobinopathien, die nicht durch Hämolyse zu Anämie, sondern durch Methämoglobinanreicherung zu Polyglobulie führen. — Bei den enzymopenischen hämolytischen Anämien ist das Fehlen der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase in den Erythrozyten der wesentliche Defekt; er bedingt einen verminderten Gehalt des intraerythrozytären reduzierten Glutathions und macht die Zellen gegen den Genuß von Saubohnen ebenso wie gegen die Behandlung mit Primaquine, Plasmochin u. a. Chinoiden empfindlich. — Bei den Immunhämopathien überrascht die hohe Spezifität von Antigenen (bzw. Allergenen) und Antikörpern.

Genetische Störungen können sowohl den Aufbau des Hämoglobins als auch die Betriebsfunktion der intraerythrozytären Enzymsysteme betreffen. Enzymopenien können auch Anlaß zu einer Störung der Porphyrinsynthese oder der Eisenauswertung auf mehreren verschiedenen Stufen sein. Zu der Enzymforschung in der Hämatologie ist durch Isotopendiagnostik der Erythrokinetik, d. h. der synoptischen Erfassung von Blutmenge, Eiseneinbau und Eisenverwertung sowie Erythrozytenabbau, eine Methodik getreten, die bisher ungenügend erkannte Zusammenhänge aufzuklären erlaubt.

Wenn einerseits bei gleicher Pathogenese lediglich quantitative Verhältnisse, z. B. der Mischung von Hämoglobin A und Hämoglobin F oder der Homo- oder Heterozygotie, den Schweregrad vom Krankheitshauch bis zur offenbaren schweren Krankheit bestimmen und andererseits gleichartige klinische Krankheitssyndrome ganz unterschiedliche, oft vielstufige und mehrgliedrige pathogenetische Mechanismen haben, müssen dennoch alle Anfallskrankheiten auch im hämatologischen Bereich immer wieder auf die Rolle des Psychischen bei der Auflösung von Krisen und bei der Beeinflussung des Verlaufs untersucht werden.

Summary: Ways of Modern Anaemia Research. Modern anaemia research knows three novel types of the disease: Haemoglobinopathy, enzymopenic and immunhaemolytic haemocytopathy. — Haemoglobinopathy has a different valence: It may occur as severe disorder in homozygotia, whereas in heterozygotia it may occur only in a minimum form as "touch". There are also haemoglobinopathies which do not develop by haemolysis into anaemia, but by accumulation of methaemoglobin into polyglobulia.

In enzymopenic haemolytic anaemia the essential defect is the lack of glucose-6-phosphate-dehydrogenase in the erythrocytes. This causes a reduced content of the glutathion reduced within the erythrocytes and makes the cells sensitive to the intake of broad beans and to treatment with primaquine, plasmochin and other chinoids. In immunohaemopathy the high specificity of antigens (or allergens) and antibodies is surprising. Genetic disturbances may influence the structure of haemoglobin as well as the functioning of the enzyme system within the erythrocytes. Enzymopenia may also cause disorders of the porphyrin synthesis or the utilisation of iron in various stages. Beside the enzyme research in haematology a new method has entered this field permitting to elucidate connections and interrelations which had not yet been sufficiently understood. This method is the isotope diagnosis of erythrokinetics, or in other words the synoptic determination of blood quantity, iron uptake and utilization of iron.

If in the case of the same pathogenesis the severity of a disease, ranging from a slight "touch" to severe disease, is determined only by quantitive relations, e.g. the mixture of haemoglobin A and haemoglobin F or by homozygotia or heterozygotia, and if on the other hand similar clinical disease syndromes sometimes display quite different, sometimes even manyphasic and complex pathogenetic mechanisms, certainly all seizure diseases must be investigated also in the haemotologic sphere for the part played by the psychologic factors in the triggering of the crisis and in the influence upon the development.

Résumé: Voies modernes de l'étude de l'anémie. L'étude moderne de l'anémie connaît trois types d'un genre nouveau: les hémoglobinopathies, les hémocytopathies enzymopéniques et les hémocytopathies immunohémolytiques. — Les hémoglobinopathies sont de nature diverse: elles peuvent, dans l'homozygotie, se manifester comme maladies graves et, dans l'hétérozygotie, seulement sous une forme peu marquée comme « trait ». Il y a aussi des hémoglobinopathies qui n'aboutissent pas, par hémolyse, à l'anémie, mais, par enrichissement en méthémoglobine, à la polyglobulie. — Dans les anémies hémolytiques enzymopéniques, la carence de la glucose-6-phosphate-déhydrogénase dans les érythrocytes constitue le dérèglement essentiel; il conditionne une teneur amoindrie en gluthathion intraérythrocytaire réduit et rend les

cellules sensibles à l'absorption de fèves de même qu'au traitement par la Primaquine, la Plasmochine et autres quinoïdes. — Dans les immunohémopathies, la haute spécifité d'antigènes (resp. d'allergènes) et d'anticorps est surprenante.

Des troubles génétiques peuvent concerner aussi bien la synthèse de l'hémoglobine que le fonctionnement des systèmes enzymatiques intraérythrocytaires. Les enzymopénies peuvent aussi être la cause d'une perturbation de la synthèse de la porphyrine ou de l'utilisation du fer à plusieurs degrés divers. A l'étude des enzymes en hématologie s'est ajoutée, grâce au diagnostic par isotopes de l'érythrocynétique, c.-à.-d. la détermination synoptique du volume de sang, de l'incorporation de fer et de son utilisation ainsi que de la dégradation des érythrocytes, une méthode qui permet d'élucider des interrelations insuffisamment connues à ce jour.

Si, d'une part, lors d'une même pathogénie, seules des conditions quantitatives, p.ex. du mélange d'hémoglobine A et d'hémoglobine F ou bien de l'homozygotie ou de l'hétérozygotie déterminent le degré de gravité depuis le « trait » jusqu'à la maladie de gravité évidente et si, d'autre part, des syndrômes cliniques identiques présentent des mécanismes pathogéniques très variés, fréquemment à degrés et chaînons multiples, il convient pourtant d'examiner sans cesse toutes les affections, aussi dans le secteur hématologique, par rapport au rôle du psychique dans la résolution de crises et dans l'influencement de l'allure.

Es ist eine bedeutende Erkenntnis im Gesamtentwurf der modernen Krankheitslehre, daß Kranksein nicht nur im Bereich physikalisch-chemischer oder allgemein biologischer Sachverhalte, sondern auch in einem spezifisch menschlichen Wirkungsfeld personaler und sozialer Bezüge entstehen kann — und gesehen werden muß. Sicher spielt sich Krankheit auch noch oberhalb einer durch Regelungsvorgänge geordneten und durch zoologische Verhaltensforschung aufklärbaren Wirklichkeit ab, in der Motivationen, moralische und geschichtliche Werte, in der Phantasie, Gewissen, Hoffnung und Enttäuschung, Freiheit und Sorge gelten. Es gibt **spezifisch menschliche Krankheiten.** Sie sind das besondere Anliegen der modernen anthropologischen Medizin.

Nach dieser grundsätzlichen Bejahung muß sich der am Krankenbett tätige Arzt — schon der Therapie wegen — fragen, wie viele und welche der so bestimmten Krankheiten in seinen Bereich, wie viele in den des Psychiaters gehören. Er darf diese Bestandsaufnahme schon jetzt machen, da seine tägliche Aufgabe „Heilen" heißt. Und er muß sich trotz der epochalen Erfolge moderner naturwissenschaftlich betriebener Medizin fragen, ob seine Methoden auch in Zukunft ausreichen, Kranken — oder auch nur Gekränkten — zu helfen, d. h. einen optimalen körperlichen, geistigen und sozialen Leistungsstand zu verschaffen. Nachdem *F. Hartmann* (43, 44) in letzter Zeit wiederholt Grundsätzliches über diese Fragen dargelegt und auch *W. Brednow* (20) auf dem Naturforscher- und Ärztekongreß 1960 über den Kranken und seine Krankheit in allgemeiner Sicht vorgetragen hat, will ich auf einem begrenzten Sektor der Hämatologie am Beispiel der Blutarmut versuchen, Forschungswege und -aufgaben zu umreißen.

Erkenntnisstationen der **bisherigen Krankheitsforschung** waren:

1. Beschreibung zusammengehöriger Symptome,
2. organpathologische Konzeption,
3. Klarstellung einiger morphologischer und pathophysiologischer Zusammenhänge,
4. Analyse ihrer Biochemie, möglichst bis zur Aufklärung als Molekular- oder Enzymkrankheit.

Diesen Weg ist die Hämatologie besonders erfolgreich gegangen, seit sie vor 100 Jahren mit Mikroskop, Färbemethodik und Zählung begann. Wird die künftige Ära eine anthropologische oder, wie *Dameshek* (27) meint, vielleicht eine biophysikalische oder sogar mathematische sein? Wir sehen eine außerordentliche Ausweitung der Pathogenese: einerseits eine Erhöhung bis in den ethischen und sozialen Raum des In-der-Welt-Seins und auf der anderen Seite eine Vertiefung weit über den bisherigen Mikrokosmos hinaus in den Ultramikrokosmos hinein, wo Gestalt und Funktion sich in ungekannter Nähe befinden und wo Physik und Chemie sich unauflösbar zu verflechten scheinen. Gerade die einst so statische Morphologie hat in ihrer jüngsten Renaissance, der Elektronenmikroskopie, diese — bisher — letzten Räume der Mitochondrien und Mikrosomen erschlossen.

Die **psychosomatische Medizin** schickt sich im gleichen Augenblicke an, den Ausbruch von Blutkrankheiten zu interpretieren und biographisch oder daseinsanalytisch verständlich zu machen. *Lewin* (63) findet bei 10 Kranken mit perniziöser Anämie kurz vor dem Ausbruch der Krankheit Depression und das Erlebnis eines schweren Verlustes; für eine paranoide Veranlagung, die früher einmal behauptet wurde, spricht nichts. *Greene* und *Miller* (39) haben bei 32 untersuchten Frauen mit Leukämie, Lymphogranulomatose, Retikulo- und Lymphosarkom — alle diese Leiden sind mit Blutarmut verbunden — stets eine ungelöste Mutterbindung festgestellt. Verlust oder drohende Trennung war innerhalb einer 4-Jahresperiode vor dem Ausbruch der Blutkrankheit bei allen, innerhalb eines Jahres bei der Hälfte festzustellen. Als Verlustsituation wurde allerdings nicht nur der Verlust von Vater, Mutter, Gatte oder Kind durch Tod oder Krankheit, sondern auch der Eintritt der Menopause gewertet. Bei 31 von 33 Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren mit Leukämie wurden im Laufe von zwei Jahren vor Ausbruch drohende Trennung oder Verlust festgestellt; als Verlust wurde auch die Ankunft eines Geschwisterkindes als Rivale gewertet; meist handelte es sich um Heim- oder Schulwechsel; auch um drohenden oder tatsächlichen Verlust einer wichtigen Person durch Krankheit oder Tod. Die Hälfte solcher Separationen geschah während der letzten sechs Monate vor der Krankheitsfeststellung. Hinzu kam, daß 27 von 33 Müttern dieser Kinder — schon Wochen oder Monate vor den offenkundigen Symptomen der Krankheit des Kindes — depressiv oder ängstlich waren. Die Verff. sind vorsichtig, indem sie die Trennung von einer bedeutenden „Schlüsselfigur" mit nachfolgender Depression nur als „eine der Bedingungen" bezeichnen, „die manifeste Entwicklung einer Leukämie determinieren kann". — Mir scheint, daß auch früher schon das Leben solcherlei Trennungen und Bedrohungen bereitgehalten hat und daß die Korrelation mit einer seit 20 Jahren immer häufiger werdenden, in unserem eigenen Krankengut vervierfachten Krankheit nicht allzuviel besagt. Es ist auch darauf hinzuweisen, daß z. B. die durch Röntgen- oder Radiumstrahlenenergie induzierten Leukämien mehr als zwei Jahre Entwicklungszeit haben. — Ohne Gegenprobe an genügend großen Reihen wirken solche Feststellungen wie eine neuromantische, allerdings um einen Hauch Statistik bereicherte Medizin. — Die Bedeutung solcher Faktoren für das Befinden des Menschen und seine Genesung steht außer Frage, ebenso die Not-

wendigkeit, in die Gesetzmäßigkeiten solcher Erlebnisverarbeitung einzudringen. Pathogenese und hämatologische Befunde der genannten Leiden sind bisher aber dadurch weder zu erklären noch zu beheben. Verlagerung des therapeutischen Schwergewichts dieser Krankheiten von der medikamentösen auf die psychologische Seite würde am Krankenbett unwiederbringlichen Zeitverlust bedeuten.

Das therapeutische Arsenal der Hämatologie hat sich in den letzten 50 Jahren verzehnfacht (12). Die **perniziöse Anämie,** früher unheilbar, ist heilbar, richtiger: suspendierbar geworden, seitdem man mit Rohleber und dann — nach *Gaensslen* — mit Leberextraktinjektionen, heute mit B_{12}-Vitamin behandelt. Nach *Castle* muß ein in der Magenwand gebildeter Intrinsicfaktor an einen in der Nahrung zugeführten Extrinsicfaktor gebunden, im oberen Dünndarm resorbiert und auf dem Blutwege an das Knochenmark herangetragen werden, damit dort ein krankhafter megaloblastärer Zellteilungsmodus der Erythrozytenvorstufen normalisiert wird (13). Raubt man einem Menschen durch eine totale Magenresektion die Produktionsstätte für den Intrinsicfaktor, so wird er nach Aufbrauch seiner Reserven perniziös anämisch. Wird einem Menschen sein eigenes Gemisch von Intrinsic- und Extrinsicfaktor dadurch vorenthalten, daß es ein in seinem oberen Dünndarm siedelnder breiter Bandwurm verzehrt, dann bekommt dieser bisher gesunde Mensch perniziöse Anämie; treibt man den Wurm ab oder verdrängt man ihn nur in tiefere Darmabschnitte, wird er gesund. Kommen und Gehen von Depressionen ist irrelevant für die Genese und den Behandlungserfolg der perniziösen Anämie. Da wir selbst (12) die gelegentliche Normalisierung des Blutbildes und Markes durch Nebennierenrindensteroide glukotroper Art gefunden haben, bleibt immerhin zu überlegen, ob nicht S t r e s s - Situationen, die eine gleiche Menge H y d r o cortison endogen produzieren, ähnliche — vorübergehende — „H e i l erfolge" haben können. Manche Spontanremission der früheren Zeit könnte so erklärt werden. — Ein Test mit radiokobaltmarkiertem Vitamin B_{12} — der *Schilling*-Test — gestattet heute, die Krankheit auch noch zu diagnostizieren, wenn sie durch Behandlung mit B_{12}, Folsäure- oder Thymingaben klinisch geheilt erscheint.

Beim *Schilling*-Test gibt man 0,5 μ kobaltmarkiertes B_{12} p. os und spritzt nach einer Stunde eine Flush- oder Ausschwemmungsdosis von 1000 μ nichtmarkiertem B_{12} i.v. nach. Die in den nächsten 24 Stunden mit dem Urin ausgeschiedenen Radioaktivitäten betragen beim Gesunden 10 bis 40% der Zufuhr, während der perniziöse Anämiker, ebenso wie der total Gastrektomierte, mit dem Urin stets unter 5% (meistens 0 bis 2,3%) der Einfuhr ausscheidet.

Verabfolgt man nun dem perniziösen Anämiker oder auch dem total Gastrektomierten nach vier bis fünf Tagen nochmals die gleiche kobaltisotopenetikettierte Vitamin-B_{12}-Menge, diesmal aber zusammen mit dem Intrinsicfaktor p. os, so kommen auch diese Probanden nach der Flushdosis auf Ausscheidungswerte von 3,1 bis 30% (im Durchschnitt 9,8%), d. h. sie resorbieren nun in der Verbindung mit dem Intrinsicfaktor fast so wie Gesunde. Der Wert des *Schilling*-Testes liegt darin, daß man unter den Achylikern die schlechten Intrinsic-Faktor-Bildner, also die Perniziosaanwärter, herausfinden kann oder daß man in einer Reihe von Nervenkranken solche mit einer B_{12}-Resorptionsstörung, die möglicherweise Träger einer funikulären Myelose sind, was ja unabhängig von und längst vor einer Anämisierung vorkommt, entdecken und einer rechtzeitigen B_{12}-Therapie zuführen kann. Ein großer Vorteil des *Schilling*-Testes liegt weiter darin, daß man auch anbehandelte Perniciosafälle sogleich sichern kann, während es früher für den Kliniker ein langwieriges Handicap bedeutete, wenn er aus dem Knochenmarksbefund eines antianämisch vorbehandelten Patienten die Natur der Anämie deuten sollte. Auch bei echter Perniziosa vergehen bekanntlich im Auslaßversuch mitunter ein bis zwei Jahre, bis ein echter Rückschlag mit eindeutiger Megaloblastose des Knochenmarks eintritt. — Der *Schilling*-Test wird unzuverlässig bei schwerer Niereninsuffizienz, was bei den differentialdiagnostischen Schwierigkeiten der dabei vorkommenden Anämieformen bedauerlich ist.

Der Vergleich des *Schilling*-Testes vor und nach Intrinsic-Faktor-Zugabe v e r s a g t bei den sprueartigen Erkrankungen, den Malabsorption-Syndromen, bei denen auch nach Intrinsic-Faktor-Zugabe keine bessere Resorption von radioaktivem B_{12} erfolgt als vorher, da entweder die Passage zu schnell oder die Resorptionsbedingungen überhaupt pathologisch sind. — Der Vergleich vor und nach Intrinsic-Zugabe ist bei den sprueartigen Erkrankungen insofern auch unergiebig, als selbst bei nachweislicher Zunahme der prozentualen Resorption im *Schilling*-Test die klinische Besserung damit nicht übereinzustimmen braucht, wie *Frost u. Mitarb.* bei 17 Patienten mit verschiedenen Formen des Malabsorption-Syndroms fanden.

Beeindruckt von der Tiefsinnigkeit doppeldeutiger Begriffe unserer Sprache, wie Druck, Spannung, Verklemmung, Stau für die abnormen Spannungsvorgänge im Blutgefäßsystem und im Magen-Darm-Trakt, sucht man auch für die Hämatologie nach solchen Schlüsselbegriffen. Unsere Sprache fragt nach den Gründen der Kummerblässe und unterscheidet fein die Blutleere der Ohnmacht und des Schreckens von der Blutarmut der Bleichsüchtigen, aber sie erschließt uns sonst nicht viel.

Diese Bleichsucht, **Chlorose,** der jungen Mädchen, als morbus virgineus 1554 von *Johannes Lange* schon beschrieben, kann als Prüfstein mancher Krankheitstheorie gelten. Um die Pubertät sich einstellend, den wachsenden und reifenden, nach Selbstverwirklichung und sozialer Anerkennung strebenden Organismus betreffend, war die Chlorose bis zur Jahrhundertwende neben der Tuberkulose die häufigste Krankheit der Jugendlichen. Dann sank sie rapide ab. Jetzt ist sie selten. Der kluge *Thomas Sydenham,* 1624—1689, ein berühmter englischer Kliniker, nannte sie eine „wirklich hysterische Krankheit". Unser zeitgenössischer Medizinhistoriker *Diepgen* sah selbst noch eine „Epidemie" von Hysterie in einem Saal mit 17 Chlorotischen. Liebeskummer, Heimweh, Ärger oder ovarielle Insuffizienz, Magen- und Eingeweidesenkung, Verstopfung, intestinale Autointoxikation, Tragen einschnürender Korsetts mit Druckgeschwürbildung und Sickerblutungen im Magen und Darm, Verlagerung der Milz, Mangel an Bewegung, an Sonnenschein und an natürlichen Nahrungsbestandteilen hat man ursächlich angeschuldigt. Heute wissen wir: Die Chlorose ist eine mit der Sicherheit des Experiments heilbare Eisenmangelkrankheit, wenn man nur die richtigen Eisenpräparate in genügender Dosis und Konsequenz gibt. Die psychischen Komponenten der Krankheit sind korreliertes, aber untergeordnetes Rahmenwerk. Der menschliche Körper verbraucht zwar täglich nur 1—2 mg Eisen, Frauen etwa das Doppelte und in der Schwangerschaft das Vierfache, verabfolgen müssen wir aber viel höhere Eisendosen, da nur ein Bruchteil zur Wirkung kommt. Das Eisen wird aus den oberen Darmabschnitten resorbiert mit Hilfe eines in der Darmwand gelegenen Eiweißkörpers, des Apoferritins, das mit Eisen zu Ferritin ergänzt wird. Von ihm übernimmt ein β-1-Globulin das Eisen als Transferrin (oder Siderophilin), um es zu den Organen zu tragen, wo sich ebenfalls Apoferritin befindet, und es im RES, z. T. in Eiweißbindung, z. T. in kristallinischer Form als Hämosiderin-Überschußeisen einzulagern. Es dient nicht nur der Blutbildung, sondern auch der Infektionsabwehr *(Heilmeyer).*

Im Infektionszustand oder bei der Karzinomanämie wird Eisen im Retikuloendothelialsystem abnorm festgehalten. Es steht dann der Blutbildung nicht zur Verfügung. Eisenmangel ist viel verbreiterter als man denkt. Gewebeeisenmangelsymptome können sich schon einstellen, bevor Blutarmut auftritt. — Wenn sich die Tatsünden der Väter bis ins 2. und 3. Glied rächen, so kann man im Hinblick auf die Chlorose und die Eisenmangelzustände sagen, daß die Unterlassungssünden der werdenden Mütter — ungenügend Eisen aufgenommen zu haben — überhaupt erst in der 2. und 3. Generation als Eisenmangelkrankheit zum Vorschein zu kommen brauchen. Unsere in Licht und Sonne gesündere sportliche Lebensweise und unsere bessere Ernährung schützen, bis es zu Sonderbelastungen wie Schwangerschaft, Fehlgeburt, Klimakterium kommt, weitgehend. Eine Schwangerschaft kostet die Mutter etwa 500 mg Eisen, zu denen noch 100 bis 200 mg Verlust bei der Geburt und etwa 200 mg bei der Laktation kommen. Mögen alle ursächlich angeschuldigten Komponenten des vielgestaltigen Chloroseleidens weiterwirken, ausreichende Eisenversorgung allein ist die conditio sine qua non jeder Heilung. Eine Atonie des Magen-Darm-Kanals, ekelbedingte Sperre der Magensalzsäureproduktion sind psychosomatische Realitäten, psychophysische Parallelismen wie Trauer und Tränen. Chlorose und Appetitstörung aber liegen auf einer anderen Ebene, sind nicht zwei koordinierbare Aspekte derselben Sache. Auch wenn man die Appetitstörung beseitigt, ändert sich ohne Vermehrung der Eisenzufuhr an der Chlorose nichts, im Gegenteil, sie kann sich bei schneller Körpergewichtszunahme noch verschlimmern, weil wachsende Gewebe mehr Eisen benötigen.

Blässe ist nicht immer Blutarmut! Wenn in der Ohnmacht zuwenig Blut in die peripheren sichtbaren Körperabschnitte strömt, wird der Mensch leichenblaß, auch wenn er gar nicht blutarm ist. Sein Blut ist falsch verteilt. In solchen Fällen zeigt die Untersuchung eines peripheren Blutstropfens nichts von einer Verminderung der roten Zellen und des Blutfarbstoffs, was doch zur Annahme einer echten Blutarmut nötig wäre. Nachweis einer solchen Verminderung würde aber noch keine Blutarmut beweisen, denn es könnte sich dabei auch lediglich um eine Blutverdünnung handeln (54). Eine solche „physiologische" regulative Blutverdünnung sehen wir bei Schwangeren durch Blutplasmavermehrung. Daß es darüber hinaus eine große Anzahl verschiedenartiger anderer Schwangerschaftsanämien gibt, ist gerade neuerdings von *Huber* gezeigt worden.

Als oft **mißdeutete Formen abnormer Blässe** ohne echte Blutarmut sind kurz noch zu erwähnen: 1. der blasse Hochdruck (*Volhard*) durch eine allgemeine Engerstellung der kleinen Blutgefäße, 2. die Scheinblässe infolge einer Pigmentarmut der Haut bei Hypophysenvorderlappenmangel (*Simmonds-Reye-Sheehan*-Syndrom), die auf eine verminderte Pigmenthormonbildung zurückgeführt wird, 3. die Scheinblässe der Nierenkranken mit Wassersucht.

In diesem Zusammenhang sei schon die Phenazetinkrankheit genannt, deren schmutziggraue Blutarmut auf direkter Giftschädigung der Erythrozyten und auf einer interstitiellen Nierenerkrankung beruht. Scheinbar liegt ein Problem der geographischen Medizin vor, in Wirklichkeit eine soziale Krankheit. Mißbrauch und Massenverbrauch von phenazetinhaltigen Kopfschmerzmitteln (Gesamtmengen über 5000 Tabletten, Tagesdosen von mehr als einem Gramm über Jahre!) führen dazu. In der Schweizer Uhren- und Textilindustrie sind oder waren Arzneiautomaten und Tablettenkästen zum bereitwilligen Zulangen aufgestellt, die begreiflicherweise die Tablettomanie begünstigten, denn neben der Linderung des Kopfwehs zeigt sich eine gewisse Stimmungshebung. (*Spühler* und *Zollinger* [82], *Bock* [10, 11], *Moeschlin*, *Gsell, Sarre, Mönch* und *Kluthe* [81].)

Alles Lebendige wird reguliert. Wo der erste Regelkreis war, war das erste Leben — hat der Münchener Physiologe *Richard Wagner* formuliert. Die Regulation des Blutvolumens hat eine Vorrangstellung vor der Regulation der Salze und der Blutzellen. Wie die letztere, die Konstanz des Blutbildes, bewerkstelligt wird, ist weithin schleierhaft. Für die rote Blutbildung ist der Sauerstoffmangel, richtiger: das Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot, sicher von entscheidender Bedeutung, und zwar nach neuester, in ihren Einzelheiten noch nicht restlos gesicherter Vorstellung, über den Umweg der Bildung eines „Erythropoetin" genannten Stoffes, der merkwürdigerweise zu 90% in der Niere gebildet wird (*Jacobson*). Mit der Herkunft aus der Niere steht in Einklang, daß Menschen mit Nierengeschwülsten oft abnorme Erythrozytenvermehrung, andererseits Menschen mit schweren Nierenerkrankungen fast stets abnorme Blutarmut haben.

Eine echte Blutarmut ist immer eine Bilanzstörung von der Einnahme- oder Ausgabeseite oder von beiden her. Die roten Blutkörperchen werden im Knochenmark entwickelt aus zunächst hämoglobinfreien Vorstufen, die unter der Steuerung ihres Kerns Eiweiß bilden für Strukturen, für Enzyme und für den Blutfarbstoff, das Hämoglobin. Vor dem Übergang in das Blut verlieren sie ihren Kern, zumeist durch Ausstoßung, wie kinematographische Serien mit Hilfe der Phasenkontrastmikroskopie beweisen *(Bessis)*. Sie enthalten zunächst noch eine körnige, leicht anfärbbare Substanz und geben uns damit ein gutes Maß der Regeneration. Der Untergang der roten Blutkörperchen erfolgt durch enzymatische Alterung und Auflösung der Struktur (53, 88). Das Eisen wird wieder verwendet.

Manche Krankheiten kann man eindeutig aus der **Gestalt der roten Blutkörperchen** erkennen: So hat die perniziöse Anämie in unbehandeltem Zustand stets ganz abnorm große rote Blutkörperchen und die angeborene familiäre hämolytische Anämie (bei der die Menschen oft mehr gelb als krank sind) ganz abnorm kleine. Finden wir Abweichungen von der Erythrozytengröße nach oben, so denken wir an Leberschaden, Magen- oder Pankreaskrebs oder an Blutkrankheit. — Die Erythrozytengrößenbestimmung hat aber nicht mehr Wert als den eines Hinweissymptomes (9, 14).

Neue Forschungsergebnisse hat das Studium der **Synthese des Blutfarbstoffes,** des Hämoglobins, erbracht, das aus einem Eiweißkörper, Globin, und aus einer eisenhaltigen Gruppe, dem Häm, besteht. Es muß aus einfachen Bausteinen zu Pyrrolringen aufgebaut, zum Tetrapyrrol geschlossen und mit Eisen beladen werden. In pathologischen Fällen, z. B. bei Bleivergiftungen und bei sidero-achrestischen Anämien, ist der abnorme Porphyringehalt wie der abnorme Eisengehalt sichtbar darzustellen: Fluorozyten bzw. Siderozyten. Schwieriger erfaßbar ist die Biochemie solcher Störungen. Die komplizierten Aufbauvorgänge werden durch ererbte Information und Regelung gewährleistet (23). Es gibt über 20 verschiedene Hämoglobine, von denen nur wenige pathogen sind (*Pauling*, *Lehmann*). Manche **Hämoglobinopathien** führen nicht zur Blutarmut, sondern — auch unter Methämoglobinbildung — mitunter zu abnormer Blutfülle. Bei einer 1948 zuerst von *Hörlein* und *Weber* beschriebenen, dominant vererblichen Form ist ein kleiner Defekt am Globin vorhanden, Austausch einer Aminosäure der α-Kette gegen Tyrosin. Das genügt, an

diesem veränderten Hämoglobin die Oxydation zu Methämoglobin doppelt so schnell wie an normalem Hämoglobin verlaufen zu lassen. Der Methämoglobingehalt wird von 1 auf 40% erhöht. — Es gibt daneben noch ganz andersartige Methämoglobinämien, z. B. liegt bei der rezessiv vererblichen Form von *Gibson* eine Enzymstörung der Erythrozytenausstattung vor, und es gibt schließlich auch noch toxische Methämoglobinämien, die weder an eine Störung des Farbstoffmoleküls noch an einen genetischen Fermentdefekt geknüpft sind. Sie zeigen uns, daß das gleiche klinische Symptom auf ganz verschiedenen pathogenetischen Mechanismen beruhen kann. Welch hoffnungslose Situation für die Homöopathie, die aus Arzneibildern ihre Heilmittelindikation und ihre pathogenetischen Vorstellungen ableitet!

Für den Aufbau des richtigen Hämoglobins ist die richtige räumliche Gruppierung der Bausteine, der Aminosäuren, von Wichtigkeit; man hält sie für matrizenmäßig festgelegt. Manche Hämoglobine unterscheiden sich nur durch die „Sequenz" ihrer Aminosäuren. Das fetale Hämoglobin F unterscheidet sich vom Erwachsenenhämoglobin A in mehreren Eigenschaften; es ist alkaliresistenter und löslicher; es bildet übrigens auch etwas leichter Methämoglobin. Ob fetales Hämoglobin F oder Erwachsenenhämoglobin A vorliegt, ist für die Gesundheit zunächst einmal gleichgültig. — Da die Hämoglobinart in der Erbmasse festgelegt ist, kommt es nicht selten zu krankhaften Koppelungen verschiedener Hämoglobine, die besonders schwerwiegend werden können.

Abnorme Hämoglobine stellen aber selbst im homozygoten Zustand oft nicht mehr als ein „terrain hématique fragile" dar, z. B. bei HbE/HbE, auf dem sich Unterernährung, Parasitenbefall und vor allem eine genetische Thalassämiebereitschaft folgenschwer auswirken können. Besonders schwer pflegen die hämolytischen Anämien bei genetischen Kombinationen HbS mit Thalassämie, mit HbC oder HbD zu sein.

Das Hämoglobin S hat eine besondere pathogenetische Bedeutung. Es führt zur Sichelzellanämie. 8—9% der Neger in den USA haben Hämoglobin S; nur ein kleiner Teil aber erkrankt an Anämie. Die Sichelung beruht darauf, daß bei Sauerstoffentzug kristallähnliche Taktoide gebildet werden; die Gefahr beruht auf der Verstopfung von Gefäßen in Niere, Milz, Gehirn. Hämoglobin-S-Anlageträgern sollte der Aufenthalt in großen Höhen, also auch Fliegen ohne Sauerstoffgerät, verboten werden. — *Benedict* fand 10 von 16 Sichelkrisen durch emotionale Schwierigkeiten ausgelöst, 4 durch Infekte, während *Wright u. Mitarb.* bei 22 von 23 mit hämolytischen Krisen eingelieferten Sichlern verschiedenartige Infektionen, vor allem des Respirationstraktes, sahen und der Virusbeladung der Erythrozytenoberfläche besondere Bedeutung für die Hämolyse zuerkennen. — Der Besitz von Hämoglobin S scheint aber auch gewisse Vorteile für die Träger zu bergen: Die Malariaerreger der tropischen Malaria fressen nämlich dieses Hämoglobin S nicht so gern wie das normale Hämoglobin, so daß Hämoglobin-S-Träger besser mit der Infektion fertig werden, überleben und sich fortpflanzen konnten. So erklärt man die Vorherrschaft des Hämoglobin S in diesen tropischen Gebieten. Mit der Vermischung der Rassen wird auch für uns — wie in Amerika — die Suche nach Trägern des Hämoglobins S wichtig. *Lehmann* vermutet, daß Hb S kein essentielles Negermerkmal ist, sondern vom Nordosten nach Afrika eindrang.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. E. Bock, Med. Univ.-Klinik, Marburg a. L., Mannkopffstr. 1.

DK 616.155.194 - 07

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. B. (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. *L. Heilmeyer*)

Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Anämien*)

von L. HEILMEYER und R. CLOTTEN

Zusammenfassung: Die Fortschritte der physiol. Chemie in der Kenntnis der Hb-Synthese haben es möglich gemacht, den Störungen der Hb-Synthese auch in der Klinik der Anämien nachzugehen. Die Grundlagen dieses Verfahrens werden entwickelt. Es zeigte sich, daß bei den Eisenmangelanämien ganz typische Gesetzmäßigkeiten in der Störung der Hb-Synthese vorliegen. Infolge des verminderten Eisenangebots staut sich Protoporphyrin in den Erythrozyten auf. Gleichzeitig findet man eine Hemmung der δ-Aminolaevulinsäuredehydrase (ALAD). Dies wird als eine zweckmäßige Regulation angesehen, weil dadurch die Überschwemmung des Organismus mit Porphyrinen verhindert wird. Besonders interessant sind die Störungen der Hb-Synthese bei den sogenannten sideroachrestischen Anämien, die darauf beruhen, daß das angebotene Eisen nicht genügend verwertet werden kann. Es liegt dabei entweder eine Störung des eiseneinbauenden Ferments, der Hämsynthetase, vor oder die Synthese des Protoporphyrins ist an irgendeiner Stelle gestört. Bei der kongenitalen Anaemia sideroachrestica ist der Übergang von Kopro- zu Protoporphyrin erschwert, während bei den erworbenen Fällen häufig eine Schädigung der Hämsynthetase vorliegt. Ein besonders seltener Fall konnte dahingehend aufgeklärt werden, daß die Porphyrinsynthese ganz am Anfang, nämlich beim Übergang der α-Amino-β-keto-Adipinsäure in δ-Aminolaevulinsäure sich als gestört erwies, wobei die erstere wahrscheinlich in veresterter, stabilisierter Form zur Ausscheidung kam. Zu den symptomatischen sideroachrestischen Anämien gehört auch die Bleianämie, bei der riesige Mengen von δ-Aminolaevulinsäure zur Ausscheidung kommen, weil eine Schädigung der ALAD vorliegt und wahrscheinlich auch der Abbau zum α-keto-Glutaraldehyd gestört ist.

Erhebliche Störungen der Porphyrinsynthese finden sich auch bei den aplastischen Anämien, wofür mehrfache Beispiele gezeigt werden. Wahrscheinlich beruht die Entstehung der aplastischen

*) Vortrag von *L. Heilmeyer* vor Münchner Ärztevereinen, am 9. 12. 1960. *William Dameshek* zum 60. Geburtstag gewidmet.

Anämien auf solchen erworbenen Fermentdefekten. Auch bei den Infektanämien kommen zu den bekannten Störungen im Eisenstoffwechsel Störungen der Porphyrinsynthese hinzu, weshalb Eisentherapie dabei unwirksam bleibt.

Diese erstmals systematisch durchgeführten Untersuchungen über Hämsynthesestörungen bei Anämien eröffnen ein weites neues Forschungsfeld für die Aufklärung der Pathogenese vieler Anämien.

Summary: Disorders of Porphyrin Metabolism in Anaemia. The progress of physiological chemistry in the knowledge of Hb-synthesis has made it possible to investigate these disorders even in the clinic of anaemias. The basis of this method is explained. It shows that in iron deficiency anaemia the disorder of Hb-synthesis has very typical constant features. As a result of the reduced supply of iron there is an accumulation of protoporphyrin in the erythrocytes. At the same time an inhibition of the δ-amino-laevulinic-acid-dehydrase (ALAD) occurs. This can be considered to be a useful regulating factor as it prevents the overflooding of the body with porphyrins. The disorders of Hb-synthesis in the so-called sideroachrestic anaemias are especially interesting as these depend on the fact that the supply of iron cannot be adequately utilized. In this case there is either a disorder of the iron-incorporating enzyme, haemsynthetase, or the synthesis of protoporphyrin is disturbed at some stage. In congenital sideroachrestic anaemia the conversion of coproporphyrin to protoporphyrin is impeded, while in the acquired cases a defect of the haemsynthetase frequently occurs. A particularly rare case is explained by the existence of a disorder at the very beginning of porphyrin synthesis, that is at the conversion af α-amino-β-ketoadipinic acid to δ-amino-laevulinic acid, by which the first, probably esterified stabilized form is produced. Lead anaemia also belongs to the symptomatic sideroachrestic anaemias, in which large amounts of δ-amino-laevulinic acid are released because there is a defect of the ALAD and probably also a disturbance in the formation of α-ketoglutaraldehyde.

Important disorders of porphyrin synthesis are also found in the aplastic anaemias of which many examples are given. The origin of the aplastic anaemia probably lies in such acquired enzyme defects.

In the infective anaemias also, disorders of porphyrin synthesis play a part in addition to the known disorders of iron metabolism. On this account iron therapy is ineffective. This investigation of disorders of haem-synthesis, which has been systemically performed for the first time, opens a wide new field of research for the elucidation of the pathogenesis of many types of anaemia.

Résumé: Perturbations du métabolisme porphyrinique dans les anémies. Les progrès de la chimie physiologique en ce qui concerne la connaissance de la synthèse de l'hémoglobine ont permis d'étudier ces perturbations également en clinique des anémies. Les auteurs exposent les bases de ce procédé. Il se trouva que, dans les anémies sidéropéniques, des lois très typiques régissent la perturbation de la synthèse d'hémoglobine. Par suite de l'offre amoindrie de fer, la protoporphyrine s'accumule dans les érythrocytes. Simultanément, on trouve une inhibition de la déhydrase de l'acide δ-aminolévulinique. Ceci est considéré comme une régulation utile, l'inondation de l'organisme par des porphyrines s'en trouvant empêchée. Particulièrement intéressantes sont les perturbations de la synthèse d'hémoglobine dans les anémies dites sidéroachrestiques qui reposent sur le fait que le fer offert ne peut pas être suffisamment utilisé. Il s'agit dans ce cas ou bien d'une perturbation du ferment incorporant le fer, l'hémsynthétase, ou bien la synthèse de la porphyrine est déréglée à un endroit quelconque. Dans l'anémie sidéroachrestique congénitale, la transition de la coproporphyrine à la protoporphyrine est rendue plus difficile, alors que dans les cas acquis, on se trouve fréquemment en présence d'une lésion de l'hémsynthétase. Un cas particulièrement rare a pu être élucidé dans ce sens que la synthèse de porphyrine se révéla perturbée tout au début, savoir lors de la transition de l'acide α-amino-β-cétoadipinique à l'acide δ-aminolévulinique, la première étant vraisemblablement éliminée sous une forme estérifiée et stable. Parmi les anémies sidéroachrestiques symptomatiques on compte aussi l'anémie saturnine, dans laquelle des quantités énormes d'acide δ-aminolévulinique se trouvent éliminées du fait de la présence d'une lésion de la déhydrase de l'acide δ-aminolévulinique et vraisemblablement aussi par ce que la dégradation en α-cétoglutaraldéhyde est perturbée.

Des perturbations considérables de la synthèse de porphyrine se trouvent aussi dans les anémies aplasiques, dont les auteurs présentent plusieurs exemples. Vraisemblablement de tels dérèglements fermentaires acquis sont à l'origine des anémies aplasiques. De même dans les anémies infectieuses s'ajoutent aux perturbations, bien connues, dans le métabolisme du fer, des perturbations de la synthèse de porphyrine, si bien que, dans ces cas, la thérapeutique martiale reste inopérante.

Ces recherches sur les perturbations de l'hémosynthèse dans les anémies, effectuées pour la première fois systématiquement, ouvrent un large champ d'investigation nouveau pour l'élucidation de la pathogénie de beaucoup d'anémies.

Die bedeutsamen Fortschritte in der Aufklärung der Hb-Synthese im Organismus, die hier mit der Schule *Hans Fischers* begonnen hat, und durch die Arbeiten von *Rittenberg, Shemin, Rimington, Goldberg, Watson,* um nur die Wichtigsten zu nennen, fortgeführt wurde, haben es ermöglicht, auch in der Klinik einen Einblick in die **Hämoglobinsynthese und ihre Störungen** zu gewinnen. Wenn wir bei einem Menschen einen verminderten Gehalt an Hämoglobin feststellen, so kann die Ursache in einem gesteigerten Zerfall oder in einer gestörten Neubildung liegen. Ist die Bildung gestört, so kann es sich um eine gestörte Zellbildung ohne Störung der Hb-Synthese handeln, oder aber die Hb-Synthese ist in erster Linie gestört. Im letzteren Fall tritt dann meist eine hypochrome Anämie in Erscheinung, bei welcher die Erythrozyten einen Mangel an Hb aufweisen. Der Färbeindex ist also erniedrigt. Es kann aber auch Zellbildung und Hämoglobinbildung gleichzeitig gestört sein. Dann kann die Anämie trotz gestörter Hb-Synthese normochrom erscheinen. Oder aber nur in einem Teil der Zellen tritt eine Hb-Synthesestörung auf, ein anderer Teil zeigt normale, oder sogar übernormale Hb-Bildung. Dann sprechen wir von partieller Hypochromie, und wir können auch in diesen Fällen eine Störung der Hb-Synthese nachweisen, die dann nur einen Teil der Erythrozytenpopulation betrifft.

Diese Betrachtung soll zeigen, daß es auf jeden Fall notwendig und reizvoll ist, den Störungen der Blutfarbstoffbildung bei den verschiedensten Anämieformen einmal mit den heute zur Verfügung stehenden modernen Methoden nachzugehen. Wir haben seit etwa einem Jahr — gemeinsam mit meinem Mitarbeiter Dr. *Roman Clotten* — diese Arbeit systematisch aufgenommen, und darüber soll im folgenden berichtet werden.

Zur Synthese des Blutfarbstoffes sind drei Dinge nötig:

1. Eiweiß,
2. Porphyrine und
3. Eisen.

Die Synthese des Eiweißanteils ist unter normaler Ernährung niemals gefährdet. Sie kann bei schwersten Infekten und schweren Eiweißverlusten Not leiden. Jedoch spielt sie gegenüber der Störung der Farbstoffgruppe nur eine geringe und untergeordnete Rolle. Die Störung der Eisenversorgung ist sehr viel häufiger. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Eisenmangel. Auf die einzelnen Ursachen

Tabelle 1

Azetat → aktives Sukzinat + Glyzin
↓
α-Amino-β-Ketoadipinsäure
↓
δ-Aminolävulinsäure
↓
Porphobilinogen
↙ ↘

Uroporphyrin III ⇄ Leuko-Uroporphyrin III | Leuko-Uroporphyrin I ⇄ Uroporphyrin I
↓
Koproporphyrin III ← Leuko-Koproporphyrin III | Leuko-Koproporphyrin I → Koproporphyrin I
↓
Protoporphyrin 9 (III)
↓ + Fe
Häm (III)
↓ + Protein
Häminproteide (III)

Schema der Porphyrin-Synthese

der zum Eisenmangel führenden Faktoren kann ich heute nicht eingehen: 90% beruhen auf Blutverlusten. Deshalb ist es wesentlich, bei der Feststellung einer hypochromen Anämie sorgfältig auf Blutverluste, besonders auf den Nachweis okkulten Blutes zu fahnden. Ich möchte aber das Schwergewicht unserer heutigen Betrachtung auf die Störungen der Porphyrinsynthese in Zusammenhang mit dem Eisenstoffwechsel aufzeigen. Dazu ist es nötig, die **Grundzüge der Porphyrinsynthese**, wie sie sich nach den heutigen Vorstellungen vollzieht, kurz darzustellen (Tabelle 1).

Mit Hilfe des Koenzyms A wird Bernsteinsäure mit Aminoessigsäure zur Alpha-amino-beta-keto-Adipinsäure synthetisiert. Durch Dekarboxylierung entsteht daraus die Delta-amino-Laevulinsäure. Zwei Moleküle Delta-amino-Laevulinsäure werden dann in einem weiteren Schritt mit Hilfe einer spezifischen Dehydrase (ALAD) unter Wasseraustritt zum Porphobilinogenring kondensiert. Unter der Wirkung der Porphobilinogendesaminase treten vier Porphobilinogenringe zum Porphyrinring zusammen. Es entsteht zunächst ein Uroporphyrin bzw. eine Leuko-Verbindung des Uroporphyrins mit 8 Karboxyl-Gruppen, dann wird das Koproporphyrin mit 4 Karboxyl-Gruppen gebildet und schließlich unter der Wirkung der Koproporphyrinoxydase und -Decarboxylase das Protoporphyrin, das Grundskelett des Blutfarbstoffes. Der letzte Schritt beruht auf der Einfügung des Eisens, wozu wiederum ein spezifisches Ferment vorhanden ist, das *Goldberg* erst vor wenigen Jahren entdeckt hat, die Hämsynthetase oder Hämchelatase, kurz auch *Goldberg*-Ferment genannt.

Welche von diesen Zwischenbausteinen der Hämsynthese können wir nun beim Menschen erfassen?

Fangen wir beim letzten Baustein an. Das **Eisen** ist im Blutplasma quantitativ erfaßbar. Wir wissen heute, daß die Einlagerung des Eisens in die Erythroblasten zum Zwecke der Hb-Synthese parallel zum Eisenangebot im Plasma erfolgt. Je höher das Plasma-Eisen, um so mehr freies Eisen können wir in den kernhaltigen Vorstufen des Knochenmarks nachweisen (Abb. 1). Ist das zirkulierende Plasmaeisen vermindert, so finden wir auch sehr viel weniger freies Eisen in den Erythroblasten. Das ist ein Gesetz, das vor allem

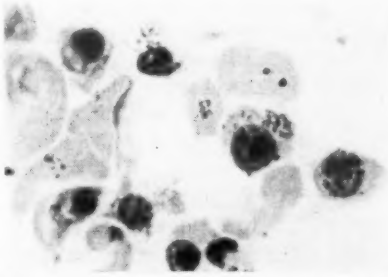
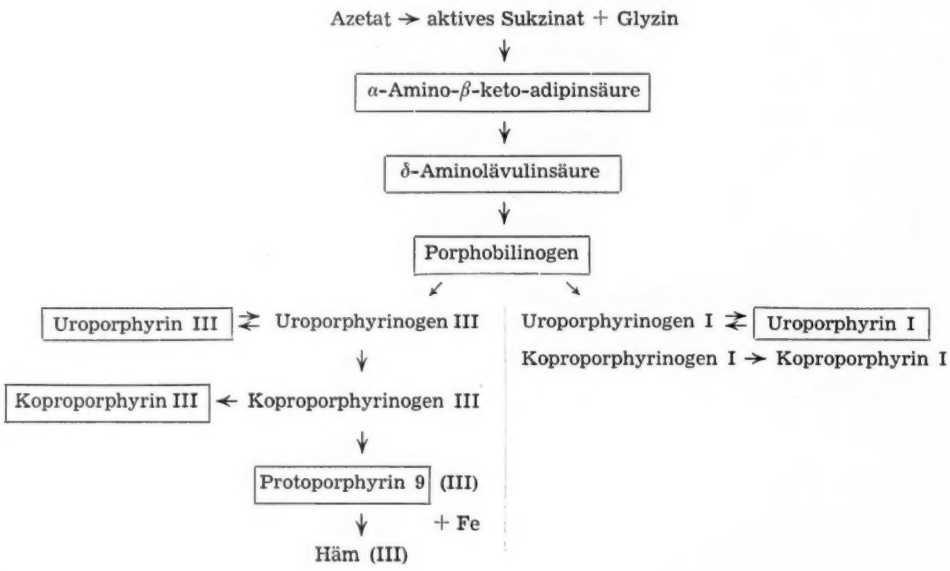


Abb. 1: Eiseneinlagerung in die Erythroblasten bei einem Fall von sideroachrestischer Anämie.

meine Mitarbeiter *Bilger* u. *Anagnostou* erkannt haben. Ferner können wir das fertige Protoporphyrin sowohl im Knochenmark wie im peripheren Blut erfassen. Bei einem Gesunden finden wir im peripheren Blut stets eine ganz bestimmte Menge von Protoporphyrin, nämlich 20—40 γ auf 100 ccm Blutkörperchenbrei. Spielt sich die Hb-Synthese störungsfrei ab, so ist dieser Restbetrag von Protoporphyrin stets in den Erythrozyten vorhanden. Er beruht wahrscheinlich darauf, daß im peripheren Blut noch ein gewisser Prozentsatz jugendlicher Erythrozyten (vor allem Retikulozyten) vorhanden ist, der die Hb-Synthese noch nicht ganz vollendet hat. Deshalb ist der Betrag an Protoporphyrin in der Peripherie vermehrt, wenn vermehrt jugendliche Erythrozyten in der Peripherie kreisen. Protoporphyrin tritt in Spuren auch in den Harn über. Wir finden es dort unter physiologischen Bedingungen in einer geringen Menge von 10—15 γ in 24 Stunden. Neben dem Protoporphyrin finden wir nun, wie *Watson* zuerst gezeigt hat, auch ganz kleine Mengen von Koproporphyrin III, die zwischen 1 bis 4 γ schwanken, ebenso in gleicher Größenordnung auch Uroporphyrin III. Auch dieses Koproporphyrin steigt beim vermehrten Auftreten jugendlicher Erythrozyten etwas an. Das Koproporphyrin können wir aber auch im Harn erfassen, wo es in einer Menge von 100 bis 150 γ in 24 Stunden ausgeschieden wird. Jedoch stammt dieses Harnporphyrin durchaus nicht nur aus der Hb-Synthese. Es entsteht aus vielerlei Quellen: Nahrungsporphyrin, Bakterienporphyrine des Darms, aus dem Porphyrinstoffwechsel der Zellen u. a.

Tabelle 2 Schema der Hämsynthese mit den klinisch erfaßbaren Zwischenprodukten



Trotzdem ist es ratsam, auch das Koproporphyrin des Harns mitzubestimmen, weil es zumindesten einen Hinweis auf eine Porphyrinsynthesestörung geben kann. Dabei erscheint es in manchen Fällen aber notwendig, auch das Koproporphyrin in die beiden Isomeren, die im menschlichen Organismus vorkommen, nämlich das Koproporphyrin I und das Koproporphyrin III, aufzutrennen. Während das Koproporphyrin III oder seine Leuko-Verbindung ein direkter Vorläufer des Protoporphyrins ist, ist das Koproporphyrin I ein Nebenprodukt bei der Synthese und es ist vor allem bei sehr gesteigerter Erythropoese vermehrt. Ähnlich verhält sich die nächste Vorstufe, das Uroporphyrin, das ebenfalls in Form dieser beiden Isomeren I und III vorkommt, welche ähnliche Bedeutung haben. Wir sind erst in den letzten Wochen dazu übergegangen, auch das Uroporphyrin in den Erythrozyten und den Erythrozytenvorstufen des Knochenmarks zu bestimmen, und wir versprechen uns davon einen noch etwas tieferen Einblick in manche Synthesestörungen. Die weiteren Vorstufen sind nicht mehr im Blute, sondern nur noch im Harn faßbar. Sie betreffen das Porphobilinogen und die Delta-amino-Laevulinsäure. Wenn wir diese Substanzen im Harn quantitativ erfassen, so sind wir nicht sicher, ob sie nur als Zwischenprodukte bei der Hämoglobinsynthese abfallen. Sicherlich spielen sie auch bei der Synthese der übrigen Hämverbindungen des Organismus eine Rolle. Da diese jedoch quantitativ weit hinter dem Blutfarbstoff zurücktreten, werden diese beiden Vorstufen doch in der Hauptsache bei der Hämoglobinsynthese entstehen und als Zwischenprodukte im Harn erscheinen. Ihre Ausscheidung beim Gesunden ist sehr gleichmäßig. Wir fanden das Porphobilinogen im 24-Stunden-Harn in einer Menge von rund 1600 γ mit einer Schwankungsbreite von $\pm$ 200 γ und die Amino-Laevulinsäure in einer Menge von rund 2100 γ $\pm$ 400 γ. Natürlich ist es denkbar, daß die Amino-Laevulinsäure und das Porphobilinogen auch noch bei anderen unbekannten chemischen Umsetzungsprozessen im Organismus eine Rolle spielt. Deshalb ist der Schluß einer Veränderung dieser Vorstufen auf die Hämoglobinsynthese nur mit Vorsicht zu machen.

Noch ein Wort zur ersten Zwischensubstanz, der Alpha-amino-beta-keto-Adipinsäure. Es ist das Verdienst von *Shemin* u. *Russel*, daß sie diese Substanz als ersten Schritt der Hämsynthese erkannten. Sie ist jedoch im Organismus nicht faßbar. Im Harn erscheint sie beim gesunden Organismus niemals. Wir werden aber später einen Fall zeigen, bei welchem diese Substanz in großen Mengen im Harn erschienen ist (wahrscheinlich als Ester stabilisiert), womit die Hypothese von *Shemin* u. *Russel* voll bestätigt ist.

Tab. 2 zeigt nochmals das Schema der Hb-Synthese mit den von uns erfaßten Zwischenprodukten. Wir werden zur ersten vorläufigen Erfassung einer Störung mit der Bestimmung des Protoporphyrins und Koproporphyrins im peripheren Blut und des Porphobilinogens und der Amino-Laevulinsäure im Harn auskommen. Wir werden aber zur tieferen Analyse mancher Störungen u. U. noch die Untersuchung des Uroporphyrins, des Koproporphyrins und Protoporphyrins im Knochenmark, ferner eine Analyse der Isomeren I und III für Uroporphyrin und Koproporphyrin im Harn anschließen müssen. Das ist viel Arbeit, die sich jedoch lohnt.

Darf ich nun die Ergebnisse, soweit sie bis heute schon vorliegen, mitteilen.

Ich beginne mit den **Eisenmangelanämien**, nicht nur weil sie in ihrer Pathogenese am klarsten erforscht sind, sondern auch, weil die dabei gefundenen Störungen der Hämsynthese ganz eindeutige Gesetzlichkeiten aufweisen. Abb. 2

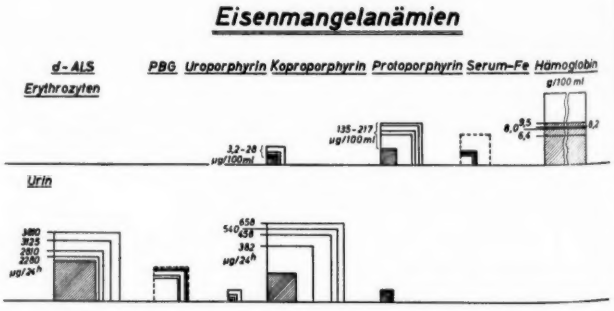


Abb. 2: Ergebnisse der Porphyrinanalysen bei 4 Fällen von Eisenmangelanämien.

zeigt das Ergebnis anhand von 4 Fällen. Der wesentliche Punkt ist die Vermehrung des Protoporphyrins in den Erythrozyten des peripheren Bluts. Sie kann nicht durch eine besondere Jugendlichkeit der Zellen erklärt werden. Denn die Zahl der Retikulozyten ist dabei keinesfalls vermehrt. Es handelt sich vielmehr, wie leicht erkennbar ist, um einen Aufstau des Protoporphyrins, das nicht genügend Eisen vorfindet, um das Häm zu bilden. Es ist ja unter physiologischen Verhältnissen die Anlieferung des Eisens und des Protoporphyrins so fein aufeinander abgestimmt, daß in den Erythrozyten sich weder Protoporphyrin noch Eisen anstaut. Dieses fein abgestimmte Spiel ist durch den Mangel an Eisen durchbrochen. Es wird relativ zu viel Protoporphyrin angeliefert und kann nicht in Häm umgesetzt werden, etwa so, wie in einer Fabrik ein Anstieg halbfertiger Autovorstufen entsteht, wenn das Blech für die Karosserie nicht in genügender Menge angeliefert wird. Was geschieht nun mit dem Überschuß an angeliefertem Protoporphyrin? Unsere Harnanalysen zeigen keine wesentliche Vermehrung der Protoporphyrinausscheidung im Harn. Dagegen wird Koproporphyrin stark vermehrt ausgeschieden. Es ist eine alte Streitfrage, ob Protoporphyrin in Koproporphyrin umgewandelt werden kann und als solches im Harn erscheint. Die neuesten Untersuchungen dieser Frage kommen zu einer Verneinung dieses Vorgangs. Injiziertes Protoporphyrin wird nicht vermehrt als Koproporphyrin im Harn gefunden. Eine andere Möglichkeit besteht. Wir sehen im Blute nicht nur Protoporphyrin, sondern auch Koproporphyrin vermehrt. Wir glauben, daß es sich dabei um die Wirkung eines Rückstaus handelt. Das vermehrt angereicherte Protoporphyrin führt auch zu einer Zunahme der nächsten Vorstufe, und diese ist offenbar sehr gut harnfähig. Wir finden deshalb das Koproporphyrin vermehrt im Harn. Hier ist also wahrscheinlich das Ventil, das den Anstau der Porphyrine infolge Fehlens von Eisen entlastet. Sehen wir nach den weiteren Vorstufen, so finden wir gesetzmäßig eine leichte Verminderung des Porphobilinogens und eine deutliche Zunahme der Amino-Laevulinsäure. Die Veränderungen sind nicht hochgradig, aber immerhin in allen Fällen so gleichmäßig, daß man sich darüber Gedanken machen muß. Führt der Eisenmangel zu einer Schädigung oder verminderten Bildung der Amino-Laevulinsäuredehydrase? Tatsächlich haben allerjüngste Arbeiten aus dem Institut von *Doggliotti* in Turin, und zwar von *Rubino, Teso* u. *Rosetti,* diese Ansicht bestätigt. Diese Autoren bestimmten die ALAD-Aktivität bei verschiedenen Anämien und fanden sie bei Eisenmangelanämien regelmäßig herabgesetzt. Unter Eisenbehandlung wurde wieder eine normale Ferment-Aktivität erreicht.

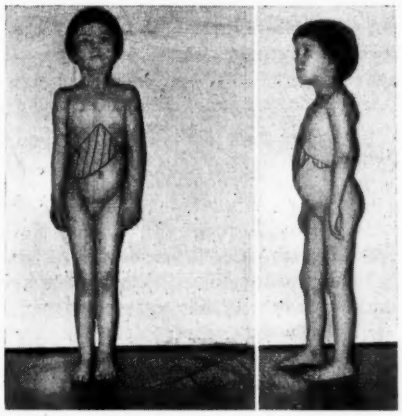


Abb. 3: Kind mit kongenitaler Atransferrinämie. Man beachte die Vergrößerung von Leber und Milz.

Wie das zustande kommt, ist noch völlig unklar. Vielleicht liegt eine regulatorische Verminderung der Ferment-Aktivität vor, um die Anflutung der Porphyrine zu drosseln. Ähnliche Vorgänge sind aus dem Bakterienstoffwechsel bekannt. Aber wie geschieht dies?

Das Beispiel der Eisenmangelanämien zeigt besonders schön, wie die mangelhafte Anlieferung eines Bausteins die ganze Synthese des anderen Bausteins beeinflußt.

Dieselbe Störung im Porphyrinstoffwechsel wie bei Eisenmangelanämien fanden wir bei einem der äußerst seltenen Fälle von **Atransferrinämie**, welcher gemeinsam mit der Univ.-Kinderklinik Freiburg (Prof. Dr. *Keller,* Dr. *Vivell,* und meinen Mitarbeitern *Keiderling, Wöhler* u. *Clotten)* bearbeitet wird. Dabei fehlt das eisentransportierende Protein, das Transferrin, im Plasma vollständig. Die Folge ist eine außerordentlich rasche Ausscheidung von Eisen aus der

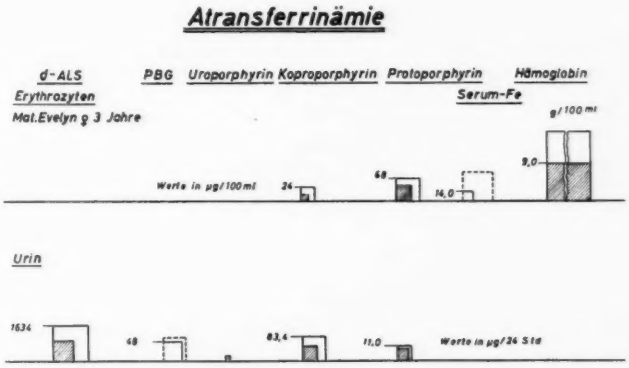


Abb. 4: Eisen- und Porphyrinanalysen bei kongenitaler Atransferrinämie.

Blutbahn; das Eisen verliert sich sozusagen unterwegs. Es handelt sich um eine schwere Eisentransportstörung. Wir finden bei diesem 7j. Kind, das in der Entwicklung etwas zurückgeblieben ist (106 cm Größe statt 126, 15,6 kg Gewicht statt 22,6) (Abb. 3), eine Anhäufung von Eisen in der Leber und einen Mangel des Eisens im Knochenmark. Das Serumeisen lag zwischen 4—21 γ‰. Die dabei auftretende Porphyrinstoffwechselstörung ist der bei schwerem Eisenmangel völlig identisch (Abb. 4).

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. L. Heilmeyer u. Dr. med. R. Clotten, Med. Univ.-Klinik Freiburg i. Br., Hugstetter Str. 55.

DK 616.155.194 : 547.979.733

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München (Direktor: Professor Dr. *A. Butenandt*)

Die elektrophoretische Beweglichkeit von Blutzellen beim Gesunden und bei Kranken

von G. RUHENSTROTH-BAUER, E. STRAUB, P. SACHTLEBEN und G. F. FUHRMAN

Zusammenfassung: 1. Mit einer verbesserten Zellelektrophorese-Apparatur können klinische Routine-Untersuchungen der elektrophoretischen Beweglichkeit von Blutzellen (Hämozytopherogramme) in einfacher Weise durchgeführt werden. Eine hierfür geeignete Blutzellaufschwemmung im zugehörigen Plasma kann in einem Schrägsenkungsröhrchen schnell und in genügender Ausbeute erhalten werden.

2. Die jeweilige Beweglichkeit der Erythrozyten (1,270 ± 0,017 μ/sec/V/cm), der Lymphozyten (1,060 ± 0,027), der myeloischen Elemente (0,840 ± 0,025) und der Thrombozyten (1,120 ± 0,050 stimmt zwischen klinisch Gesunden gut überein.

3. Die Streuung der Beweglichkeiten innerhalb eines der 4 Zellelemente von Blutproben Gesunder beträgt bei den Erythrozyten 3,0 ± 1,1%, den Lymphozyten 1,5 ± 0,9%, den myeoloischen Elementen 2,0 ± 1,1% und den Thrombozyten 2,4 ± 0,3%. Die Beweglichkeit der Blutzellen ist demnach für jede Zellart eine charakteristische Größe mit einer auffallend kleinen Streuung.

4. Wir bestimmten das Hämozytopherogramm von 196 Patienten mit verschiedenen klinisch gesicherten Diagnosen, darunter fanden sich auch folgende Krankheitsbilder: Morbus *Hodgkin* (27 Fälle), chronische Myelose (23 Fälle), akute Myelose (6 Fälle), Lymphadenose (15 Fälle), Erythematodes mit L.-E.-Zellen im Blut (7 Fälle) und Tumoren mit Knochenmetastasen (15 Fälle). Sämtliche Patienten mit einem der genannten Krankheitsbilder wiesen eine für die betreffende Krankheit charakteristische Abweichung der elektrophoretischen Leukozyten-Beweglichkeit von der Norm auf, während alle anderen untersuchten Krankheitsbilder (103 Fälle) keinen Unterschied gegenüber der Norm zeigten. Dies gilt namentlich auch für eine Reihe von Systemkrankheiten wie den Morbus *Gaucher*, die Amyloidose, die Lymphdrüsentuberkulose und den Morbus *Boeck*. Auch unspezifische Leukozytosen auf entzündlicher Basis ergaben ein normales Hämozytopherogramm.

5. Eine theoretische verbindliche Erklärung dieser Befunde ist, namentlich auch im Hinblick auf das Problem der Malignität, noch nicht möglich; auch kann die diagnostische Bedeutung erst nach einer Erweiterung des Untersuchungsmaterials endgültig angegeben werden.

Summary: The Electrophoretic Mobility of Blood Cells, in Health and Disease. 1. Routine clinical investigations of the electrophoretic mobility of blood cells (haemocytogram) can be easily performed with an improved cell electrophoresis apparatus. The necessary suspension of the blood cells in the plasma can be achieved rapidly and with a sufficient yield in a sloping ESR tube.

2. The mobility of the erythrocytes (1.270±0.017μ/sec/V/cm.) of the lymphocytes (1.000±0.027), of the myeloid cells (0.840±0.025) and of the thrombocytes (1.120±0.050), are in good agreement in clinically healthy subjects.

3. The variation of mobility for the 4 types of cell in blood samples from healthy subjects was 3.0±1.1% for the erythrocytes, 1.5±0.9% for the lymphocytes, 2.0±1.1% for the myeloid cells and 2.4±0.3% for the thrombocytes. The mobility of each type of blood cell therefore has a characteristic value with a very small variation.

4. The haemocytogram was obtained in 196 patients with various certain clinical diagnoses. Among them were the following diseases: Hodgkin's disease (27 cases), chronic myelosis (23 cases), acute myelosis (6 cases), lymphadenosis (15 cases), lupus erythematosus with L. E. cells in the blood (7 cases) and malignancy with bone metastases (15 cases). All the cases of the diseases mentioned showed a change in the normal electrophoretic mobility of the leucocytes which was characteristic of the disease, while the other diseases investigated (103 cases) showed no change as compared with the normal. This also holds true for a number of systemic diseases such as Gaucher's disease, amyloidosis, tuberculosis of the lymph glands, and Boeck's disease. The haemocytogram was also normal in non-specific leucocytosis of an inflammatory type.

5. A theoretical explanation of these results is not yet possible, particularly not with regard to malignancy. Also a final estimation of the diagnostic importance can only be made after more material has been investigated.

Résumé: La motilité électrophorétique des globules sanguins « hémocytophorèse », chez les sujets normaux et chez les malades. 1° A l'aide d'un appareillage d'électrophorèse cellulaire perfectionné, des examens cliniques du genre courant de la motilité électrophorétique des globules sanguins (hémocytophérogramme) peuvent être effectués sur le mode simple. Une suspension adéquate de globules sanguines dans le plasma correspondant peut, dans un petit tube de sédimentation oblique, s'obtenir rapidement et avec un rendement suffisant.

2° Les motilités diverses des érythrocytes (1,270 ± 0,017 μ/sec/V/cm), des lymphocytes (1,000 ± 0,027), des éléments myéloïdes (0,840 ± 0,025) et des thrombocytes (1,120 ± 0,050) concordent très bien entre sujets cliniquement bien portants.

3° La dispersion des motilités dans le cadre des 4 éléments cellulaires de prélèvements de sang de sujets bien portants comporte pour les érythrocytes 3,0 ± 1,1%, les lymphocytes 1,5 ± 0,9%, les éléments myéloïdes 2,0 ± 1,1% et les thrombocytes 2,4 ± 0,3%. La motilité des globules sanguins constitue, par conséquent, pour chaque espèce de cellule, une valeur caractéristique avec une très faible dispersion.

4° Les auteurs ont déterminé l'hémocytophérogramme de 130 patients avec différents diagnostics, cliniquement confirmés, parmi lesquels se trouvaient aussi les tableaux cliniques suivants: Maladie de *Hodgkin* (22 cas), myélose chronique (20 cas), myélose aiguë (6 cas), lymphadénose (10 cas), lupus érythémateux avec cellules L.-E. dans le sang (6 cas) et malignomes accompagnés de métastases osseuses (7 cas). La totalité des malades présentant l'un des tableaux cliniques signalés accusaient une déviation de la normale de la motilité électrophorétique leucocytaire qui était caractéristique pour l'affection en cause, alors que tous les autres tableaux cliniques examinés (65 cas) ne montraient aucune différence par rapport à la normale. Ceci s'entend notamment aussi pour une série des maladies systématiques telles que la maladie de *Gaucher*, l'amyloïdose, la tuberculose des ganglions lymphatiques et la maladie de *Boeck*. De même, des leucocytoses non spécifiques sur une base inflammatoire fournirent un hémocytophérogramme normal.

5° Une interprétation théorique valable de ces constatations n'est pas encore possible, notamment aussi au point de vue du problème de la malignité; de même la signification diagnostique ne pourra en être énoncée définitivement qu'après un large développement du matériel d'investigation.

Die Messung der elektrophoretischen Beweglichkeit von Blutzellen ist für klinische Zwecke bisher kaum verwendet worden: erstens war die Methode zu unhandlich und ermöglichte keine einfache und verläßliche Messung von Blutzellen in ihrem Plasma; zweitens waren bisher keine diagnostisch verwertbaren krankheitsbedingten Unterschiede bekannt. — Im folgenden berichten wir kurz über eine Verbesserung der Methode, die auch geeignet ist, klinische Routinemessungen durchzuführen und über unsere bisherigen Ergebnisse der hämozytophoretischen Messung von Blutzellen bei Gesunden und bei Kranken.

Methoden

Die Bestimmungen wurden mittels eines verbesserten, an anderer Stelle eingehend geschilderten Apparats (1) ausgeführt. Sie erfolgten am Zitratblut (Blut: 3,8% Natriumzitrat = 4:1); 5—10 ml wurden in etwa 50 cm langen Glasröhrchen mit einem ungefähren Durchmesser von 6 mm zur Schrägsenkung (45°) angesetzt. Die Erythrozyten sinken hierbei in wenigen Stunden ab; oberhalb der Erythrozytengrenze bildet sich eine „Leukozytenwolke" aus, in der auch einige Erythrozyten und Thrombozyten enthalten sind. Diese Wolke wurde mittels einer Glasspritze, die einen entsprechend langen Ansatz trug, aufgezogen; zwar gelangte sie meist unmittelbar zur Messung, bei mehreren Versuchen zeigte sich aber, daß sich die Beweglichkeit der Zellelemente auch bei 24stdg. Stehen bei Zimmertemperatur nicht meßbar ändert. Die Zellen werden also unmittelbar im eigenen Plasma untersucht; so vermeiden wir mögliche Fehler durch Zentrifugieren, Waschen und künstliche Medien. Je nach der Eindeutigkeit des Falles wurden 30—50 Leukozyten gemessen. Außerdem bestimmten wir immer auch die Beweglichkeit von 10—20 Erythrozyten, deren Wanderungsgeschwindigkeit infolge ihrer großen Konstanz für die Kontrolle der Messung geeignet ist. Die Beweglichkeit von Thrombozyten ermittelten wir bisher nur bei einigen Gesunden.

Die Wanderung der Zellen im elektrischen Feld wurde mittels eines Phasenkontrastmikroskops bei 500facher Vergrößerung beobachtet. Nach einiger Übung ließen sich granulierte Zellen von lymphozytären Elementen unterscheiden; bisher gelang es uns aber noch nicht, die monozytären Elemente eindeutig zuzuordnen. Dies muß einer geplanten photographischen Registrierung vorbehalten bleiben. Besonders zu betonen ist, daß die Verteilung der mit unserer Methode gewonnenen Meßwerte in ihrer prozentualen Zusammensetzung nicht mit einem Differentialblutbild vergleichbar ist, da die rund 50 gemessenen Leukozyten nicht als repräsentative Stichprobe des abgesaugten Zellmaterials anzusehen sind; die Messung von mehr als 50 Zellen bereitet aber methodische Schwierigkeiten. Darüber hinaus kann nicht ohne weiteres vorausgesetzt werden, daß die zur Absaugung gelangenden weißen Zellen ihrerseits prozentual eine verläßliche Stichprobe der Gesamtleukozyten darstellen.

Ergebnisse

1. Bei 28 Spendern der Blutbank München*) wurden die Normalwerte festgestellt. Wenn die gemessenen Werte als Blockbild aufgetragen werden, auf dessen Ordinate die elektrophoretische Beweglichkeit und auf dessen Abszisse die Zahl der beobachteten Zellen steht, so ergibt sich ein Diagramm, wie es in Abb. 1, oberste Reihe, wiedergegeben ist. Die jeweiligen Beweglichkeiten der einzelnen Blutzellelemente stimmten z w i s c h e n den untersuchten klinisch Gesunden gut überein. Sie betrugen bei den Erythrozyten 1,270 ± 0,017 μ/sec/V/cm, bei Lymphozyten 1,060 ± 0,027, bei den myeloischen Elementen 0,840 ± 0,025 und bei den Thrombozyten 1,120 ± 0,050. Aber auch im Blut ein und desselben Gesunden sind die Streuungen der Beweglichkeiten jeweils i n n e r h a l b einer der 4 Zellarten sehr niedrig. Sie betragen bei den Erythrozyten 3,0 ± 1,1% des Mittelwerts, bei den Lymphozyten 1,5 ± 0,9%, bei den myeloischen Elementen 2,0 ± 1,1% und bei den Thrombozyten 2,4 ± 0,3%. Die Beweglichkeit ist demnach für jede Blutzellart eine sehr charakteristische Größe mit einer auffallend geringen Streuung. Wir möchten für Verteilungsbilder der geschilderten Art die Bezeichnung „Hämozytopherogramm" vorschlagen.

*) Wir danken dem Leiter der Blutbank München, Herrn Dr. *F. Rasch*, bestens für seine Unterstützung.

Tabelle 1

Übersicht über das Krankengut, bei dem Hämozytopherogramme angelegt worden sind

Klinische Diagnosen	Zahl der Fälle
Chronische Myelosen	23
Akute Myelosen	6
Lymphadenosen	15
M. *Hodgkin*	27
Erythematodes mit L.-E.-Zellen im Blut	7
Tumoren ohne Knochenmetastasen	20
Erythematodes ohne L.-E.-Zellen im Blut	5
Malignome ohne Knochenmetastasen	20
M. *Boeck*	7
General. Lymphdrüsentuberkulose	3
Amyloidose	2
Plasmozytom	3
M. *Gaucher*	1
Sklerodermie	1
Lipämie	2
Retikulose	2
Periarthritis nodosa	1
Multiple Sklerose	1
Myasthenia gravis pseudoparalytica	1
Kollagenose	1
Lungentuberkulose	1
Sepsis	2
Polyarthritis	9
Mumps	1
Thrombophlebitis	1
Glomerulonephritis	2
Herdnephritis	2
Virusinfekt	1
Viruspneumonie	1
Lues	1
Cholezystitis	3
Diabetes	2
Essentielle Hyperlipämie	1
Ulcus duodeni	3
Nephrose	2
Kiemengangszyste	1
Leberzirrhose	3
Herzinsuffizienz	2
Herzinfarkt	3
Lungenembolie	1
Erythroblastose	2
Panmyelophthise	3
Thrombozytopenie	1
Polyzythämie	2
Hämolyt. Ikterus	1
Hämophilie	1
Thrombasthenie	1

2. Wir haben 196 Blutproben von Patienten mit 47 verschiedenen Krankheiten untersucht*), deren Diagnose klinisch gesichert war. Bei einem Teil der Fälle wurde die Diagnose erst nach unserer Untersuchung geklärt, oder wir erfuhren sie erst nach der Messung. Die Verteilung des Krankengutes ist aus Tab. 1 zu ersehen. Das Ergebnis dieser Reihe war, daß bei folgenden 6 Krankheitsbildern charakteristische Abweichungen der Beweglichkeit der Leukozyten gefunden wurden: a) chronische Myelose, b) akute Myelose, c) Lymphadenose, d) Morbus *Hodgkin*, e) Erythematodes mit L.-E.-Zellen im Blut, f) Tumoren mit Knochenmetastasen. Alle untersuchten Patienten, bei denen eines dieser Krankheitsbilder gesichert war, zeigten die jeweils gleiche charakteristische Abweichung von der Norm, während alle Blute von anderweitig Kranken (103 Fälle) ein vom Normalen nicht unterscheidbares Hämozytopherogramm aufwiesen. Dies gilt namentlich auch für Systemerkrankungen wie das *Boecksche* Sarkoid, die generalisierte Lymphdrüsentuberkulose, die Amyloidose, den Morbus *Gaucher* und das Plasmozytom, aber auch für unspezifische Leukozytosen, etwa bei Pneumonien oder anderen entzündlichen Prozessen. Die Erythrozyten zeigten bei allen untersuchten Fällen normale Werte.

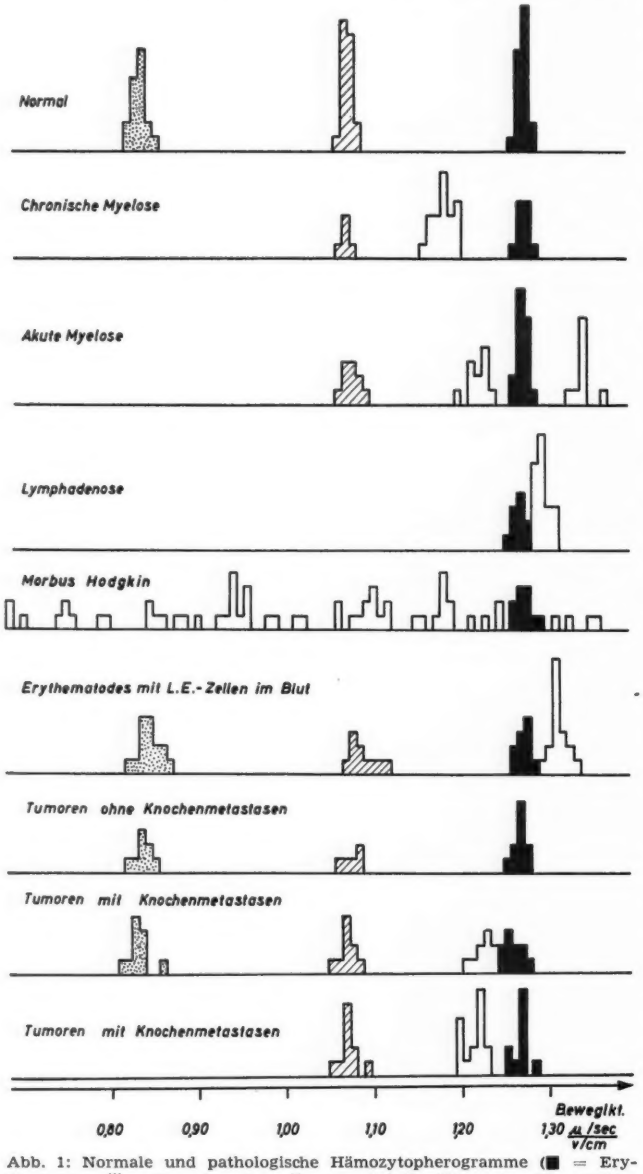


Abb. 1: Normale und pathologische Hämozytopherogramme (■ = Erythrozyten, ▨ = Lymphozyten, ⁘ = myeloische Elemente, □ = pathologische Zellfraktionen).

*) Zahlreiche Herren der Münchener Universitätskliniken haben uns bei der Beschaffung der Blutproben auf das freundlichste unterstützt; wir danken ihnen dafür sehr herzlich.

Im einzelnen machten wir bei den pathologischen Abweichungen folgende Beobachtungen (Abb. 1):

a) **Chronische Myelose** (23 Fälle). Der beim Gesunden vorhandene Block der myeloischen Zellen fehlt im Hämozytopherogramm. Es tritt jedoch ein Zellblock auf, der zwischen dem der Lymphozyten und dem der Erythrozyten liegt. Seine Streuung beträgt etwa 6—10%; sie ist also größer als die der normalen myeloischen Elemente. Die Mittelwerte bei den einzelnen Fällen schwanken etwas; sie sind um 35—65% gegenüber den normalen myeloischen Elementen beschleunigt. Es scheint, als ob die Mittelwerte der Beweglichkeit um so höher liegen, je akuter die Verlaufsform ist.

Im Kreuzversuch wurden die Leukozytenwolken eines an chronischer Myelose Erkrankten und eines normalen Blutspenders mit gleicher Blutobergruppe im Plasma des Partners aufgeschwemmt, zur Senkung gebracht und noch einmal in einer kleinen Menge des Partnerplasmas suspendiert. Die Messungen zeigten, daß die Ursache der erhöhten Zellbeweglichkeit in den Zellen selbst liegt: die normalen Zellen behielten ihre Beweglichkeit auch im Plasma des Myelose-Kranken bei, so wie die pathologischen Zellen ihre Abweichung von der Norm auch im normalen Plasma aufwiesen.

Auch bei mehreren Fällen einer chronischen Myelose im Stadium der Remission fanden wir dieses pathologische Bild. Ebenso ergab ein Fall einer aleukämischen Myelose das charakteristische Blockbild der Myelose.

b) **Akute Myelose** (6 Fälle). Auch hier finden sich keine Zellen mit der Beweglichkeit normaler myeloischer Elemente, sondern nur solche, deren Beweglichkeit jene der Erythrozyten erreicht oder übertrifft. Die Zellen bilden aber meist keinen geschlossenen Block, sondern 2 oder seltener mehrere Gruppen. Besonders ungünstig verlaufende Fälle haben nur mehr myeloische Elemente, die schneller als die Erythrozyten wandern. Die Lymphozyten und Erythrozyten auch dieser Gruppe sind elektrokinetisch normal.

c) **Lymphadenose** (15 Fälle). Das Bild ist dadurch gekennzeichnet, daß es nur einen einzigen Block von weißen Zellen besitzt, der entweder die gleiche Beweglichkeit wie der der Erythrozyten aufweist oder aber noch schneller ist. Es finden sich also weder normal bewegliche Lymphozyten noch elektrokinetisch normale myeloische Elemente.

d) **Morbus Hodgkin** (27 Fälle). Hier stellten wir einen überraschenden Befund fest: die weißen Zellen weisen eine weite Streuung der Beweglichkeit auf. Sie sind teils wesentlich langsamer, teils aber auch schneller als normale weiße Zellen. Weder an der Stelle der normalen myeloischen Elemente noch an jener der Lymphozyten finden sich größere Blöcke. Es muß aber noch genaueren photographischen Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu klären, ob die große Streuung der Wanderungsgeschwindigkeit bei allen weißen Blutzellen vorhanden ist, oder aber, ob z. B. im Bereiche des normalen Lymphozytenblocks eine Anzahl dieser Zellen angehäuft ist.

Auch hier führten wir einen Kreuzversuch wie den unter a) geschilderten durch. Es zeigte sich das gleiche Ergebnis: die Abweichung von der Norm ist an die Zellen gebunden.

e) **Erythematodes mit L.-E.-Zellen im Blut** (7 Fälle). Es tritt neben den normalen Zellblöcken eine einzelne, schneller bewegliche Fraktion von weißen Zellen auf. Diese fehlte

bei 5 Erythematodes-Patienten, die keine L.-E.-Zellen im Blute hatten. Es müssen noch weitere Untersuchungen angestellt werden, um zu sichern, daß der genannte Befund mit dem Auftreten von L.-E.-Zellen im Blut parallel geht.

f) **Tumoren mit Knochenmetastasen** (15 Fälle). Hier machten wir die Beobachtung, daß Tumorkranke mit Knochenmetastasen ein Hämozytopherogramm besitzen, das entweder jenem chronischer Myelosen entspricht, da die elektrophoretisch normalen myeloischen Elemente fehlten und ein Block schneller wandernder Zellen auftrat, oder aber jenem von Erythematodes-Kranken mit L.-E.-Zellen im Blut gleicht, da neben den normalen Zellblöcken ein zusätzlicher mit schneller wandernden Zellen beobachtet wurde. Tumorkranke ohne Knochenmetastasen (20 Fälle) zeigten dagegen keine Abweichung von der Norm. Es läßt sich noch nicht sagen, ob es sich bei dieser Beobachtung um eine spezifische Veränderung bei Tumoren mit Knochenmetastasen handelt oder, was wahrscheinlicher ist, um eine Folge von osteolytischen Prozessen. Bei einem Fall einer röntgenologisch deutlichen Knochenmetastase ergab die erste Untersuchung ein normales Hämozytopherogramm, die Wiederholung nach 5 Wochen dagegen das typische pathologische Bild. Bei einem Oberschenkelsarkom fanden wir 4 Wochen nach Absetzen des Oberschenkels ein pathologisches Blockbild, obwohl klinisch zu dieser Zeit keine Knochenmetastase zu erkennen war.

3. Weiterhin untersuchten wir 35 Fälle, bei denen seitens der Klinik die Diagnose nicht völlig eindeutig gesichert werden konnte. Bei einzelnen von ihnen ergaben sich Blockbilder, die einem jener unter Absatz 2 beschriebenen entsprachen. Klinisch ließ sich hier die aus der Hämozytophorese gestellte Vermutungsdiagnose bislang weder ausschließen noch sichern, so daß aus dieser Gruppe vorläufig keine Schlüsse auf den diagnostischen Wert der Methode gezogen werden können.

Besprechung

Die Methode der Zellelektrophorese dient zur Messung der elektrischen Ladung der Zellmembran, die durch den Überschuß der negativen Gruppen über die positiven verursacht wird. Eine Änderung kann theoretisch durch eine Verminderung der positiven Gruppen, durch eine Vermehrung der negativen Gruppen, oder durch Kombination dieser Verschiebungen zustande kommen. Mit der Methode allein läßt sich zwischen den drei Möglichkeiten nicht unterscheiden. Bisher sind zwei Vorgänge im Zellgeschehen bekannt geworden, bei denen es zu einer Erhöhung der negativen Überschußladung kommt: a) wenn die Zellen eine maligne Umwandlung erleiden (3, 4), und b) wenn normale Zellen zu einer erhöhten Proliferation angeregt werden (4). Es scheint denkbar, daß beide Vorgänge hinsichtlich der negativen Überschußladung auf die gleiche Wurzel zurückgehen.

In der Literatur finden sich über die elektrophoretische Leukozytenbeweglichkeit widersprechende Angaben (1), die mindestens teilweise auf eine unzulängliche Methodik zurückzuführen sind. Unsere Messungen zeigen, daß die normale Beweglichkeit der Blutzellen eine für jede Zellart charakteristische Größe mit einer sehr kleinen Streuung ist. Die gefundenen pathologischen Erhöhungen der Leukozytenbeweglichkeit können mindestens zum Teil durch die Malignität der Zellen erklärt werden. Dies gilt für die myeloischen Elemente chronischer und akuter Myelosen und für die Ladungserhöhung der Lymphozyten bei den Lymphadenosen. Ob diese Befunde in Beziehung zu Abweichungen im Zellinnern von Leukosezellen (5 u. a.) stehen, muß offenbleiben. Das gleiche gilt für die Frage, ob die Beschleunigung der myeloischen Elemente bei den Lymphadenosen, den Erythematodesfällen mit L.-E.-Zellen im Blut und den Knochenmetastasen von Tumorkranken einer Vermehrung der Proliferationstendenz dieser Zellen entspricht. Aus Untersuchungen über den Einbau von Tritium-markiertem Thymidin (6) in die Nukleinsäuren der Leukosezellen könnte eher auf das Gegenteil geschlossen werden, da hier der Einbau langsamer erfolgt als bei normalen Leukozyten. Auch der stathmokinetische Index spricht eher für eine Verringerung der Proliferationstendenz (7) dieser Zellen. — Die Ergebnisse bei den Bluten von *Hodgkin*-Kranken fallen aber aus jenem Schema völlig heraus und verlangen eine gesonderte Deutung.

Die Veränderungen liegen offenbar in den Leukozyten selbst, wie die Kreuzversuche mit den Bluten von Myelose- und *Hodgkin*-Kranken einerseits und Normalbluten andererseits ergaben. Erwähnt sei, daß ein gleicher Kreuzversuch zwischen den Bluten eines A- und eines B-Trägers bei den Leukozyten keine Veränderung der Beweglichkeit ergab, während bei diesem Versuchsansatz die Erythrozyten, wie an anderer Stelle beschrieben (8), durch die Besetzung mit Iso-Antikörpern in ihrer Beweglichkeit deutlich eingeschränkt werden.

Über die diagnostische Bedeutung unserer Ergebnisse können noch keine sicheren Aussagen gemacht werden. Da sämtliche klinisch eindeutigen Fälle der Gruppen a bis e die geschilderten Veränderungen innerhalb einer Gruppe jeweils übereinstimmend aufwiesen, scheint uns der Schluß erlaubt, daß ein normales Hämozytopherogramm die genannten Krankheiten mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt. Umgekehrt läßt sich auf Grund unseres bisherigen Untersuchungs- und Zahlenmaterials, der verhältnismäßig kurzen klinischen Beobachtungszeit und des Fehlens mancher seltener Krankheitseinheiten in unserem Krankengut noch kein sicheres Urteil über die Bedeutung eines „pathologischen" Ergebnisses fällen. So muß z. B. abgewartet werden, ob bei den 5 unklaren Fällen des Abschnitts 3, deren Hämozytopherogramm jenem von *Hodgkin*-Kranken entsprach, in der nächsten Zeit auch anderweitig ein Morbus *Hodgkin* nachgewiesen werden kann. Trotz dieser vorläufigen Unsicherheit scheint uns aber schon jetzt die Wahrscheinlichkeit groß, daß ein charakteristisches pathologisches Hämozytopherogramm für das Vorhandensein der entsprechenden Krankheitseinheit spricht.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und den Farbwerken Hoechst A.G. für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Schrifttum: 1. Ruhenstroth-Bauer, G., Sachtleben, P.: Med. Grundlagenforsch., 2 (1959), S. 637. — 2. Sachtleben, P., Fuhrmann, G. F., Straub, E., Ruhenstroth-Bauer, G. (in Vorbereitung). — 3. Purdon, L., Ambrose, E. J., Klein, G.: Nature, 181 (1958), S. 1586. — 4. Ruhenstroth-Bauer, G., Fuhrmann, G. F.: Z. Naturforschung (im Druck). — 5. Baikie, A. G., Counts-Brown, W. M., Buckton, K. E., Harnden, D. G., Jacobs, P. A., Tough, J. M.: Nature, 188 (1960), S. 1165. — 6. Gavosto, F., Maraini, G., Pileri, A.: Nature, 187 (1960), S. 611. — 7. Astaldi, G.: Ciba Found. Sympos. in Haemopoiesis, London (1960). — 8. Ruhenstroth-Bauer, G.: Erg. Transfusionsforsch. (im Druck).

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. et rer. nat. G. Ruhenstroth-Bauer, Dres. med. E. Straub, P. Sachtleben u. G. F. Fuhrmann, *Max-Planck*-Inst. f. Biochemie, München 15, Goethestr. 31.

DK 616 - 008.853 : 621.359.3

Aus der Med. Abt. des Herz-Jesu-Krankenhauses, Trier (Chefarzt: Dr. med. *Th. Heun*)

Makroglobulinämie Waldenström mit Leberparenchymschädigung*)

von J. RIEDERER

Zusammenfassung: Bericht über einen klinisch praktisch symptomfreien Fall von Makroglobulinämie *Waldenström*, der der relativ gutartigen Form zugeordnet wird. Die Diagnose ergab sich aus den charakteristischen Serumeiweißabweichungen mit Nachweis von Paraproteinen, die bei der immunserologischen Untersuchung eine positive Präzipitationsreaktion mit einem Titer von 1 : 2048 gegenüber einem Anti-MW-Serum aufwiesen. Das Sternalmark war mit zahlreichen lymphoiden Retikulumzellen durchsetzt und zeigte Gewebsbasophile. Bei der Laparoskopie fand sich makroskopisch eine unauffällige Leber, die histologisch die Zeichen einer chronischen Parenchymschädigung aufwies. Diese wird als Ausdruck einer Leistungssteigerung der Leber im Rahmen der Eiweißstoffwechselstörung aufgefaßt und eine Leberschutztherapie vorgeschlagen. Der Begriff „Lymphozytom" wird für die Makroglobulinämie *Waldenström* als Krankheitsbezeichnung analog dem Begriff Plasmozytom für das *Kahler*sche Myelom zur Diskussion gestellt.

Summary: Macroglobulinaemia of Waldenström with Liver Parenchymal Damage. A report is given about a case of macroglobulinaemia of Waldenström of a relatively benign form which was clinically almost without symptoms. The diagnosis was made from the typical change in the serum protein pattern, and the presence of paraproteins which gave a positive precipitation reaction with an anti-MW-serum in a titer of 1 : 2048. The sternal bone marrow contained numerous lymphoid reticulum cells and showed a tissue-basophilia. At laparoscopy the liver was macroscopically normal, but the histology showed chronic parenchymal damage. This was interpreted as an expression of the increased activity of the liver due to the disturbance of protein metabolism, and therapy to protect the liver was proposed. The use of the term "Lymphocytoma" instead of macroglobulinaemia of Waldenström, analogous to the term plasmocytoma for Kahler's myeloma, is discussed.

Résumé: Macroglobulinémie Waldenström avec lésion du parenchyme hépatique. L'auteur rapporte au sujet d'un cas pratiquement exempt de tout symptôme clinique de macroglobulinémie *Waldenström* qu'il rattache à la forme relativement bénigne. Le diagnostic résulta des anomalies caractéristiques de la séro-albumine avec confirmation de présence de paraprotéïnes qui présentèrent lors de l'examen immunosérologique une réaction positive de précipitation avec un titre de 1 : 2048 par rapport à un sérum anti-MW. La moelle du sternum présentait de nombreuses cellules lymphoïdes du tissu réticulé et des basophiles tissulaires. La laparoscopie révéla macroscopiquement un foie peu apparent qui présentait histologiquement les signes d'une lésion chronique du parenchyme. Celle-ci est considérée comme l'expression d'une augmentation de la capacité fonctionnelle du foie dans le cadre du trouble du métabolisme protidique et une thérapeutique de protection du foie est proposée. Le concept de « lymphocytome » est mis en discussion pour la macroglobulinémie *Waldenström* en tant que désignation de maladie, de la même façon que le concept de plasmocytome pour le myélome de *Kahler*.

Aus dem vieldeutigen Symptom einer Hyperglobulinämie im Blutserum stellte *Waldenström* 1944 ein einheitliches Krankheitsbild heraus, das gekennzeichnet war durch ein im Ultrazentrifugendiagramm von *Pedersen* nachgewiesenes Makroglobulin mit einem Molekulargewicht um 1 Million und einer sehr hohen Sedimentationskonstante von 19—20 *Svedberg*-Einheiten. Die Serumviskosität war stark erhöht, ebenso die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Ferner lag eine ausgeprägte Gesamteiweißvermehrung vor, und die Serumlabilitätsproben fielen positiv aus. Ein Plasmozytom (*Kahler*sches Myelom) konnte stets ausgeschlossen werden. Knochenveränderungen ließen sich nicht nachweisen. Im Knochenmark fand sich häufiger eine Vermehrung von anscheinend lymphoiden Retikulumzellen. Im Blutbild war das hervorstechendste Merkmal eine Anämie und eine Lymphozytose. Die vergrößerten Lymphknoten wiesen eine Hyperplasie bzw. Retikulose auf. Klinisch standen neben einer allgemeinen Schwäche Schleimhautblutungen im Vordergrund.

1948 hat *Waldenström* von der eigentlichen Makroglobulinämie die ebenfalls seinen Namen tragende Purpura hyperglobulinaemica eindeutig unterschieden (26). Letztere ist durch eine in Schüben verlaufende und Pigmentflecke hinterlassende Purpura charakterisiert. Es werden vorwiegend die Haut der unteren Extremitäten, weniger die Schleimhäute betroffen. Der Verlauf ist relativ gutartig. Ein Zusammenhang beider Krankheitsbilder wird weitgehend abgelehnt.

Bei der Makroglobulinämie *Waldenström* können zwei Verlaufsformen unterschieden werden, die häufigere maligne, in kurzer Zeit zum Tode führende Form und eine seltenere, mehr benigne, symptomenarme Form (*Riva*). Auffällig erscheint, daß öfters Kombinationsformen mit einem Karzinom angetroffen werden, die doch daran denken lassen, diese zuweilen den symptomatischen Makroglobulinämien zuzurechnen. Eine ganze Reihe von Autoren möchte überhaupt nur von einem Makroglobulinämie-Syndrom sprechen bei verschiedensten Grundkrankheiten und eine selbständige Krankheitsform in Frage stellen (19, 25 u. a.).

Im Rahmen unserer Mitteilung möchten wir besonders auf die relativ gutartige Form hinweisen und auf eine mögliche Leberbeteiligung eingehen sowie den selbständigen Charakter bestimmter Krankheitsfälle betonen.

Kasuistik

G. M., geb. 1894, Aufn. Nr. 208/60

Anläßlich einer vom Versorgungsamt Ende 1959 gewährten Badekur wegen Verlust des rechten Oberschenkels mit muskel-

*) Herrn Prof. Dr. med. et phil. *Gerhard Wolf-Heidegger*, Vorsteher des Anatomischen Instituts der Univ. Basel, geb. 29. 12. 1910 in Trier, zum 50. Geburtstag gewidmet.

armen Stumpf (1916, keine längerdauernde Eiterung) fielen in der Versorgungskuranstalt eine stark erhöhte BKS, pathologisch veränderte Serumlabilitätsproben und eine erhebliche Vermehrung der Gammaglobuline auf. Röntgenuntersuchungen des Skeletts erbrachten keinen Anhalt für ein Plasmozytom, und es wurde konsiliariter der Verdacht auf eine Hepatopathie geäußert.

Bei der auf unserer Abteilung erfolgten klinischen Beobachtung verneinte der Patient jegliche subjektive Beschwerden, abgesehen von gewissen Stumpfsensationen und Stuhlverstopfung sowie einer gewissen Gewichtsabnahme. Erst nach intensiver Befragung gab er eine unbedeutende Neigung zu blauen Flecken nach leichteren Traumen zu. 1908, 1917 und 1942 Lungenentzündung; von 1947—1957 Rheumabeschwerden in der linken Schulter, die nach einer Badekur verschwanden.

An objektiven Befunden sind auszugsweise zu erwähnen: BKS 60 mm W., *Takata* 40 mg%, *Weltmann* 2. Röhrchen, stark verkürzt. Bromthaleintest an der oberen Grenze der Norm. Blutgerinnungszeit 8'50", leicht erhöht. Im Blutbild lediglich eine mäßige Lymphozytose (47%). Siaprobe**) und *Bence-Jones*scher Eiweißkörper negativ. Serumelektrophorese: Gesamteiweiß 8,25 g%, Albumin 37,8%, α_1-5,7%, α_2-10,9%, β-5,5%, γ-Globulin 40,1% mit in γ_1-Stellung wanderndem Paraprotein von 14,4 rel.% (PD Dr. *Kanzow*).

Leber und Milz nicht sicher vergrößert. Bei der Laparoskopie makroskopisch beide unauffällig. — Histologische Untersuchung im Patholog. Institut der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. *Büchner*): Der schmale Streifen von Lebergewebe enthält mehrere periportale Felder. Diese sind normal breit, entzündliche Infiltrate liegen nicht vor. Nur ganz vereinzelt stößt man auf Lymphozyten. Das Bindegewebe ist nicht vermehrt. Im Parenchym fallen zahlreiche Großkerne auf, die z. T. stark geblähte Nukleolen oder andere Kernblasen besitzen. Die Kerne sind dadurch etwas atypisch und häufig vergrößert. Auch sieht man viel 2- und 3kernige Parenchymzellen. Einzelne Epithelzellen sind aus dem Verband gelöst und ihre Kerne sind pyknotisch. Andere Epithelzellen haben große Fettvakuolen. Gallepigment haben wir nicht nachgewiesen. Die läppchenzentralen Epithelzellen enthalten ein gelbbraunes Pigment, die läppchenperipheren Eisenpigment, wie sich auch in den *Kupffer*schen Sternzellen Eisenpigment nachweisen läßt. Nach dem vorliegenden Bild handelt es sich um eine erhebliche chronische Leberparenchymschädigung. Myelomzellen haben wir nicht gefunden (Doz. Dr. *Grundmann*).

Im Sternalmark fanden sich zahlreiche lymphoide Retikulumzellen und bei der Toluidinblaufärbung Gewebsbasophile *(E. Undritz)*. Bestätigt wurde unsere Diagnose einer Makroglobulinämie durch die positive Präzipitationsreaktion mit einem Anti-MW-Serum mit einem Titer 1 : 2048 in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. *Schulten)* durch PD Dr. *Kanzow*.

Therapeutisch wurde eine entsprechende Leberschutzbehandlung vorgeschlagen, da eine kausale Behandlung der Makroglobulinämie noch nicht bekannt ist. Erste Ansätze sind aber zu erkennen. So gelang es, mit Penicillamin (β, β-dimethylcystein) in vitro Makroglobuline zu depolymerisieren und bei per-os-Zufuhr eine bemerkenswerte Abnahme der Hyperglobulinämie zu erreichen (1). Auch andere Mercaptane wurden wirksam befunden (16). Jedoch vermochte der deletäre Verlauf bisher nicht aufgehalten werden. *Di Guglielmo* konnte in zwei Fällen mit hohen Dosen Prednison erstaunliche Remissionen erzielen (6).

Diskussion

Der geschilderte Fall ist vor allem durch seine klinisch völlige Symptomenarmut bemerkenswert, obwohl erhebliche Serumeiweißveränderungen mit nachweisbarer Knochenmarksreaktion und histologischen Zeichen einer ausgeprägten chronischen Leberparenchymschädigung vorlagen. Es ist sicher berechtigt, obige Beobachtung der relativ benignen Form der Makroglobulinämie *Waldenström* zuzurechnen. Wie lange schon das Krankheitsbild verläuft, kann auch nicht annäherungsweise ausgesagt werden. Charakteristisch für diese Form ist der zufällige Nachweis einer erhöhten BKS, hier anläßlich einer Badekur, die erst die notwendigen diagnostischen Maßnahmen einleiten ließ. Durch die immunserologischen Untersuchungen *(Kanzow)* konnte eindeutig eine symptomatische Makroglobulinvermehrung, wie sie bei Leberzirrhose (3), Nephropathien, Schlafkrankheit (7) u. a. anzutreffen ist, ausgeschlossen werden (9). Dies ist hinsichtlich der histologisch nachgewiesenen Leberparenchymschädigung *(Grundmann)* bedeutungsvoll.

Die Leberparenchymschädigung steht im direkten Zusammenhang mit der Makroglobulinämie. Ihr Auftreten wird in der Literatur verschieden interpretiert. Dies hängt wohl im wesentlichen mit der sehr unterschiedlichen Ausbreitung der Leberveränderungen im Einzelfall zusammen (*Zollinger* in 17). Nach *Wuhrmann* und *Wunderly* disponiert die schwere Eiweißstoffwechselstörung der Makroglobulinämie *Waldenström* zu Leberparenchymschäden (27). Von *Cattan u. Mitarb.* wird versucht, bestimmte Formen von Leberzirrhosen bei Frauen auszuklammern, da immunelektrophoretisch eine Erhöhung von β_2-M-Globulin nachgewiesen werden konnte (3, 4, 5). Jedoch lassen sich die beschriebenen Fälle nicht als eine besondere Verlaufsform der Makroglobulinämie *Waldenström* einordnen. Auch der von *Olmer u. Mitarb.* beschriebene Fall 1 weist bei der Obduktion ein Adenokarzinom der Leber mit Zirrhose auf, und in Fall 2 wird das absolut normale Knochenmark bei der Sektion herausgestellt. Die Leberzirrhose wird wegen der mit der Ultrazentrifuge nachgewiesenen Makroglobuline als sekundär auf dem Boden einer Makroglobulinämie *Waldenström* diskutiert (15). Diese Krankheitsbilder müssen als symptomatische Formen abgegrenzt werden. Systematische leberbioptische Kontrollen in gewissen Zeitabständen bei Kranken mit einer selbständigen Makroglobulinämie dürften eine endgültige Klärung bringen, ob die, wie auch in unserem Fall, bestehende Leberparenchymschädigung eines Tages in eine echte Leberzirrhose übergehen kann. Daß diese Möglichkeit eher auftreten könnte, wenn eine stärkere histioplasmozytäre Durchsetzung der Leber erfolgt ist, deutet die Beobachtung eines zirrhotischen Umbaues der Leber bei einem Fall von β-Plasmozytom an (20). Die Differentialdiagnose dürfte durch den weiteren Ausbau der Untersuchungstechnik zur Bestimmung von individualspezifischen Antigendeterminanten und Antigenanalysen von Paraproteinen (22) erleichtert werden.

Ein großer Teil der Leberveränderungen insbesondere an der Leberzelle kann als Zeichen einer unspezifischen Leistungssteigerung im Rahmen des Krankheitsprozesses gedeutet werden (28). Wahrscheinlich dürften auch die Hämosiderinablagerungen in den Leberzellen und in den *Kupffer*schen Sternzellen, die immer wieder beschrieben werden (10, 11, 12, 17, 24, 28 u. a.), hierher gehören. Daneben kommt es zu mehr oder weniger ausgeprägten lymphoiden bzw. retikulohistiozytären Wucherungen im Lebermesenchym als Ausdruck einer generalisierten Systemerkrankung. Dies erhellt die Schwierigkeiten, rein morphologisch die Diagnose einer Makroglobulinämie *Waldenström* zu stellen.

Die Laparoskopie mit gezielter Leberpunktion stellt gewöhnlich keinen schweren Eingriff dar, aber es ist selbstverständlich die zuweilen stärkere Blutungsbereitschaft bei der Makroglobulinämie *Waldenström* sehr zu beachten (14). Andererseits ermöglicht der histologische Befund bei unklaren Eiweißstoffwechselstörungen eine Leberzirrhose oder Amyloidose als deren Ursache zu erkennen.

**) Etwas Serum in ein Röhrchen mit Aqua dest. eintropfen lassen; eine sofort auftretende weißliche Flockung wird bei vielen Makroglobulinämie *Waldenström*-Seren beobachtet, nie aber bei Plasmozytom- und anderen dysproteinämischen Seren.

Die ätiologische Einordnung der Makroglobulinämie *Waldenström* ist bisher ungelöst. Vorwiegend von Hämatologen, aber auch anderen (2, 8, 11, 13, 18, 23), wird das Krankheitsbild als eine Retikulose aufgefaßt. Dabei muß man sich klar sein, daß damit ein vieldeutiger Begriff verwendet wird, der noch einer weiteren Auflösung bedarf. *Kanzow* und *Schulten* haben Plasmozytom und Makroglobulinämie *Waldenström* unter dem Begriff der „paraproteinämischen Retikulosen" zusammengefaßt und von anderen Retikuloseformen abgetrennt (21). *Riva* gebraucht vorläufig den Ausdruck „lymphoid-plasmazelluläre Retikulose", glaubt aber, daß eine endgültige morphologische Namensgebung nach Sammlung eines ausreichenden Erfahrungsmaterials dem Pathologen überlassen bleiben sollte (17). Da zweifelsohne gewisse übereinstimmende Merkmale mit dem Plasmozytom vorliegen, das eine neoplastische Wucherung der plasmazellulären Retikulumzellen darstellt, und andererseits viele Kriterien dafür sprechen, daß die Makroglobulinämie *Waldenström* ihren Ausgang von den lymphoiden Retikulumzellen nimmt, soll zur Diskussion gestellt werden, ob letztere nicht als Lymphozytom ausreichend gekennzeichnet wäre.

Schrifttum: 1. Bloch, H. S., Prasad, A., Anastasi, A. a. Briggs, D. R.: J. Lab. Clin. Med., 56 (1960), S. 212. — 2. Brücher, H.: Dtsch. Arch. klin. Med., 203 (1956), S. 414. — 3. Cattan, R. u. Mitarb.: Sang, 30 (1959), S. 805. — 4. Cattan, R., Carasso, R., Vesin, P. et Burtin, P.: Rev. int. Hépat., 7 (1957), S. 33. — 5. Cattan, R., Vesin, P. et Bodin, H.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 73 (1957), S. 608. — 6. Di Guglielmo, R.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 1189. — 7. Dreyfus, B. u. Mitarb.: Presse méd., 68 (1960), S. 590. — 8. Heilmeyer, L. u. Begemann, H.: Weitere paraproteinämische Hämoblastosen des Knochenmarks. Hdb. inn. Med., Bd. II, S. 751, 4. Aufl. (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1951). — 9. Kanzow, U.: Medizinische (1959), S. 1352. — 10. Kanzow, U. u. Oettgen, H. F.: Acta haematol. (Basel), 15 (1956), S. 323. — 11. Lelbach, W. K.: Frankf. Z. Path., 68 (1957), S. 440. — 12. Lennert, K.: Frankf. Z. Path., 66 (1955), S. 201. — 13. Lüdin, H.: Die Organpunktion in der klinischen Diagnostik. Suppl. 1 zu Acta haemat. (Karger, Basel, 1955). — 14. Michon, P., Larcan, A., Streiff, F. et Peters, A.: Sang, 30 (1959), S. 486. — 15. Olmer, J., Mongin, M. et Muratore, R.: Presse méd., 65 (1957), S. 524. — 16. Ritzmann, St. E., Coleman, S. L. a. Levin, W. C.: J. clin. Invest., 39 (1960), S. 1320. — 17. Riva, G. u. Mitarb.: Makroglobulinämie Waldenström (Schwabe, Basel, 1958). Hier ausführliches Literaturverzeichnis. — 18. Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. 3. Aufl. (Thieme, Stuttgart, 1960). — 19. Schamaun, M.: Schweiz. Z. Path., 17 (1954), S. 25. — 20. Schneiderbauer, A.: Wien. med. Wschr., 104 (1954), S. 472. — 21. Schulten, H. u. Kanzow, U.: Folia haematol. (N. F.), 1 (1956), S. 49. — 22. Spengler, G. A., Roulet, D. L. A., Bütler, R., Hässig, A. u. Riva, G.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 1262. — 23. Sugano, H.: Acta path. jap., 9 (1959), S. 217; Ref. Kongr. Zbl. inn. Med., 213 (1960), S. 292. — 24. Terbrüggen, A.: Zbl. Path., 93 (1955), S. 90. — 25. Undritz, E.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 1431. — 26. Waldenström, J. Schweiz. med. Wschr., 78 (1948), S. 927. — 27. Wuhrmann, F. u. Wunderly, C.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 3. Aufl. (Schwabe, Basel, 1957). — 28. Wuketich, S. u. Siegmund, G.: Frankf. Z. Path., 69 (1958), S. 62.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. J. Riederer, Basel/Schweiz, Univ.-Röntgeninst. am Bürgerspital.

DK 616.153.96 - 06 : 616.36

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. (Dir.: Prof. Dr. med. *F. Hoff*)

Diurese, Antidiurese und antidiuretisches Hormon*)

von R. HEINTZ

Zusammenfassung: Unter physiologischen Verhältnissen wird die renale Wasserausscheidung durch das Osmoregulationssystem gesteuert. Die Osmoregulation dient der Konstanterhaltung des osmotischen Druckes im Plasma. Sie stellt einen Funktionskreis dar, der gebildet wird vom osmotischen Druck des Plasmas (Reiz), dem Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappen-System (Reizrezeptor), dem antidiuretischen Hormon ADH des Hypophysenhinterlappens (Reaktionsvermittler) und den Nieren (Erfolgsorgan). Als Wirkungsort des ADH sind die Epithelien der distalen Tubulusabschnitte und der Sammelröhren anzusehen. Das ADH erhöht sehr wahrscheinlich die Permeabilität der epithelialen Wand für Wasser. In Abhängigkeit von seiner Konzentration im Plasma kommt es zur vermehrten tubulären Wasserrückresorption (Antidiurese, Harnkonzentration) oder zur Hemmung der Wasserrückdiffusion aus dem Tubulus- und Sammelröhrenlumen (Diurese, Harndilution). Eine Funktionsprüfung der einzelnen Glieder des Osmoregulationssystems kann durch den Wasser- und Konzentrationsversuch, durch i.v. Infusion hypertonischer NaCl-Lösung oder durch die Applikation von ADH vorgenommen werden. Es lassen sich dadurch Störungen der Osmoregulation unterscheiden, die im Zwischenhirn und Hypophysenhinterlappen oder in den Nieren lokalisiert sind, aber auch durch eine psychische Abnormität (Potomanie) vorgetäuscht sein können. Neben der physiologischen Regelgröße „osmotischer Druck des Plasmas" können auch unphysiologische neurohumorale Faktoren störend die Osmoregulation über das Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappen-System beeinflussen. Es zählen dazu starke physische und psychische Belastungen der verschiedensten Art und pharmakologische Einflüsse. Sie können vorübergehend für Stunden diuretisch und antidiuretisch wirken. Andererseits hat das ADH für die Ödempathogenese offensichtlich keine ursächliche Bedeutung. Lediglich in ödematösen Spätstadien von Herzinsuffizienz und Leberzirrhose kann das Reaktionsvermögen der Nieren auf Änderungen der ADH-Konzentration im Plasma eingeschränkt sein.

Summary: Diuresis, Antidiuresis and the Antidiuretic Hormone. Under physiological conditions, the excretion of water by the kidney is regulated by an osmoregulatory system which maintains a constant osmotic pressure in the plasma. Osmoregulation is performed by a functional circuit consisting of the osmotic pressure of the plasma (stimulus), the diencephalon-posterior pituitary lobe system (Stimulus receptor), the antidiuretic hormone (ADH) of the posterior pituitary lobe (transmitter) and the kidneys (target organs). ADH acts upon the epithelium of the distal tubules and the collecting tubules and probably increases the permeability of the epithelial wall to water. According to its concentration in the plasma, ADH increases the tubular reabsorption of water (antidiuresis, urine concentration), or inhibits the diffusion of water out of the tubules and collecting tubules (diuresis, urine dilution). The function of the individual members of this osmoregulatory system can be investigated by the concentration and dilution test, by the intravenous infusion of hypertonic saline, or the administration of ADH. By these measures a differentiation can be made between the disturbances of the osmoregulation which are localized in the diencephalon, the posterior pituitary lobe or the kidneys, which can also be simulated in the case of psychic abnormality (potomania). Beside the physiologically regulated factor, the "osmotic pressure of the plasma", unphysiological neurohumoral factors can also disturb the osmoregulation by influencing the diencephalon-posterior pituitary system. This includes severe physical and psychic stresses of various kinds and also pharmacological influences. They can have a temporary diuretic or antidiuretic action for many hours. On the other hand ADH obviously has no importance in the pathogenesis of oedema. Only in advanced oedema in cardiac insufficiency and liver cirrhosis can the function of the kidneys be limited by changes of the ADH concentration in the plasma.

*) Herrn Prof. Dr. F. *Hoff* zum 65. Geburtstag am 19. April 1961 gewidmet.

Résumé: Diurèse, antidiurèse et hormone antidiurétique. Dans des conditions physiologiques, l'élimination de l'eau par les reins est commandée par le système d'osmorégulation. L'osmorégulation sert à maintenir constante la pression osmotique dans le plasma. Elle constitue un cycle fonctionnel formé par la pression osmotique du plasma (stimulus), le système diencéphalo-posthypophysaire (récepteur de stimulus), l'hormone antidiurétique ADH du lobe postérieur de l'hypophyse (transmetteur de réaction) et les reins (organe répondant à l'influx nerveux). Il y a lieu de considérer comme siège de l'action de l'ADH les épithéliums des secteurs tubulaires distals et des tubes collecteurs. L'ADH élève très vraisemblablement la perméabilité à l'eau de la paroi épithéliale. En fonction de sa concentration dans le plasma, il se produit une réabsorption tubulaire accrue de l'eau (antidiurèse, concentration d'urine) ou une inhibition de la rétrodiffusion d'eau à partir du calibre du tubulus et des tubes collecteurs. Un contrôle fonctionnel de chacun des éléments du système d'osmorégulation peut être pratiqué par l'épreuve de l'eau et de la concentration, par infusion intraveineuse d'une solution hypertonique de NaCl ou par l'application d'ADH. On peut ainsi distinguer des troubles de l'osmorégulation qui sont localisés dans le diencéphale et le lobe postérieur de l'hypophyse ou dans les reins, mais ces troubles peuvent aussi être feints par une anomalie psychique (potomanie). A côté de la valeur physiologique « pression osmotique du plasma », des facteurs neuro-humoraux non physiologiques peuvent aussi exercer une influence perturbatrice sur l'osmorégulation via le système diencéphalo-posthypophysaire. En font partie des obérations physiques et psychiques très fortes, de nature très variée, et des influences pharmacologiques. Elles peuvent passagèrement exercer pendant quelques heures une action diurétique et antidiurétique. D'autre part, l'ADH n'a visiblement aucune importance causale pour la pathogénie de l'œdème. C'est uniquement dans des stades œdémateux tardifs d'insuffisance cardiaque et de cirrhose du foie que la réactivité des reins peut être limitée à des modifications de la concentration d'ADH dans le plasma.

I. Die Osmoregulation

Der Ausgleich der Wasserbilanz und die Konstanterhaltung des osmotischen Druckes in den Körperflüssigkeiten sind lebenswichtige physiologische Prozesse im menschlichen Organismus. Die Konstanz des osmotischen Druckes ist ein integrierender Bestandteil des „milieu intérieur" bzw. der „Homöostase". Der osmotische Druck des Blutplasmas zeigt innerhalb von 24 Stunden wahrscheinlich die geringsten Veränderungen von allen bekannten physiologischen Variablen. Die Abweichung vom Durchschnittswert übersteigt selten 1,2% während eines Tages (85). Jede kleine Abweichung wird unmittelbar korrigiert durch die renale Exkretion oder Retention von Wasser.

Der osmotische Druck einer Lösung ist direkt proportional der Anzahl gelöster Teilchen pro Volumeinheit Lösung. Die biologische Maßeinheit für den osmotischen Druck ist das Osmol/l, das dem Druck einer 1 molaren Lösung einer undissoziierten Substanz entspricht. Z. B. besitzt die 1 molare Lösung des undissoziierten Harnstoffes einen osmotischen Druck von 1 Osmol (Osm), die 1 molare Lösung des nahezu vollständig dissoziierten NaCl einen Druck von 2 Osm und die 1 molare Lösung von Na_3PO_4 infolge seiner Dissoziation in $3Na^+$ und PO_4 einen Druck von 4 Osm. Der osmotische Gesamtdruck einer Lösung (Plasma) ergibt sich aus der Summe der osmotischen Partialdrucke der verschiedenen gelösten Substanzen. Der osmotische Druck des Plasmas, dem ohne praktischen Fehler der des Serum gleichgesetzt werden kann, beträgt 300—310 Milliosmol/kg Wasser (mosm/kg H_2O), was bei 37 Grad einem Druck von 7,7 atm entspricht.

Unter normalen Verhältnissen wird die Konstanz des osmotischen Druckes im wesentlichen durch die renale Wasserabgabe als Ergebnis eines als Osmoregulation *(Verney)* bezeichneten Reaktionsablaufes gewahrt. Eine Verminderung des osmotischen Druckes im Plasma infolge Wasserzufuhr hemmt, eine Erhöhung durch Wasserverlust steigert die Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH) aus dem Hypophysenhinterlappen (HHL). Eine wichtige Rolle spielen dabei die Nuclei paraventriculares und supraoptici im Hypothalamus. Dort werden wahrscheinlich die Hormone des HHL vorgebildet. Sie gelangen auf der „neurosekretorischen" Bahn (Tractus supraoptico-hypophyseus) zur Neurohypophyse, um dort gespeichert zu werden (8, 9, 58, 81). Es wird angenommen, daß auch die Hormonausschüttung aus dem HHL durch Impulse vom Hypothalamus gesteuert wird. Die Auffassung, daß bei der Impulsauslösung im Bereich des Stromgebietes der A. carotis interna gelegene Osmorezeptoren mitwirken, ist zunächst noch hypothetischer Natur (92).

Im Endeffekt kommt es jedenfalls durch Hemmung der ADH-Ausschüttung zu einer vermehrten, durch Steigerung der ADH-Ausschüttung zu einer verminderten renalen Wasserausscheidung. Die Funktionskette des Osmoregulationssystems wird demnach vom osmotischen Druck des Plasmas, von der Funktionseinheit Hypothalamus-Neurohypophyse und den Nieren gebildet. Diese biologische Regelung der renalen Wasserausscheidung stellt einen Funktionskreis im Sinne *F. Hoffs* dar (Abb. 1). Es besteht eine gegenseitige Ab-

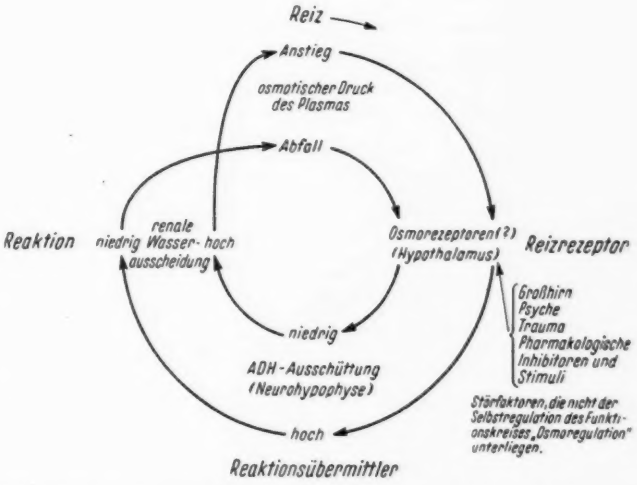


Abb. 1: Die Osmoregulation der renalen Wasserausscheidung. Erläuterung s. Text.

hängigkeit der steuernden und gesteuerten Einzelfaktoren (*F. Hoff* [61]). Den Nieren kommt innerhalb dieses Funktionskreises als Wirkungsort aller diureseförderndem und diuresehemmenden Impulse sowohl unter normalen wie pathologischen Verhältnissen eine Schlüsselposition für den Ausgleich der Wasserbilanz zu.

Um die Auswirkung der verschiedenen Störungsmöglichkeiten der renalen Wasserausscheidung besser zu verstehen, soll der Mechanismus der Wasserausscheidung in den Nieren kurz betrachtet werden.

II. Der Modus der renalen Wasserausscheidung

Nach dem heutigen Stand des Wissens kann man den gesamten Prozeß der renalen Wasserausscheidung in 4 morpho-

logisch und funktionell getrennte Partialvorgänge einteilen, die nacheinander ablaufen:

1. Das im Endharn erscheinende Wasser wird als Bestandteil des Primärharns in den Glomeruli filtriert. In den Tubuli findet weder eine Sekretion noch Filtration von Wasser statt. Die Menge des Glomerulusfiltrates beträgt 150—180 Liter pro Tag (100—125 ml/min), aber nur ungefähr 1,5 Liter Harn werden pro Tag ausgeschieden. Mindestens 99% des in den Glomeruli filtrierten Wassers werden also während der Passage durch die Tubuli zurückresorbiert. Der Primärharn im Glomerulus verhält sich isoosmotisch zum Plasma, wie Punktionen des *Bowman*schen Raumes bei Säugetieren gezeigt haben (94).

2. Der in die Tubuli contorti einfließende Primärharn bleibt mindestens in den ersten ²/₃ der proximalen Tubuli isoosmotisch mit dem Plasma, was ebenfalls durch die Untersuchung der mittels Mikropunktion gewonnenen Tubulusflüssigkeit erwiesen wurde (47, 94, 98). Da das Polysaccharid Inulin im Glomerulus zwar filtriert, im Tubulus aber weder resorbiert noch sezerniert wird, ließ sich an seiner im Tubulus ansteigenden Konzentration erkennen, daß im proximalen Tubulus ungefähr 80—85% der ursprünglichen Primärharnmenge rückresorbiert werden. Da der verbleibende Intermediärharn isoosmotisch mit dem Plasma ist, muß es sich um eine isoosmotische Rückresorption handeln. Dieser Prozeß geht in gleicher Weise sowohl bei konzentriertem wie auch verdünntem Endharn vor sich (94, 98). Bei der Rückresorption findet wahrscheinlich ein passiver Wassertransport aus dem Tubuluslumen nach physikalischen (osmotischen) Gesetzen statt. Wasser folgt pari passu dem aktiv rückresorbierten Natrium und seinen Anionen, der aktiv rückresorbierten Glukose usw., so daß die zurückbleibende intratubuläre Flüssigkeit isoton mit dem Plasma bleibt.

3. Nur 15% der ursprünglichen Glomerulusfiltratmenge fließen in die im Nierenmark gelegenen *Henle*schen Schleifen ein. In ihren absteigenden Schenkeln wird der Harn zur Papillenspitze zu eingedickt, während seine Konzentration im aufsteigenden Schenkel wieder abnimmt. Auch diese Verhältnisse wurden durch Punktionen und Harngewinnung aus der Spitze der *Henle*schen Schleife und dem Anfangsteil des distalen Tubulus (= Ende der *Henle*schen Schleife) sichergestellt (94, 99). Auf Einzelheiten der in den *Henle*schen Schleifen ablaufenden Konzentrationsänderungen (Haarnadelgegenstromsystem) kann hier nicht eingegangen werden (50, 66, 99, 100). Jedoch ist zu erwähnen, daß es parallel zur Konzentrationszunahme des Intermediärharns im Verlauf der *Henle*schen Schleife von der Rindenzone zur Papillenspitze auch zum Anstieg des osmotischen Drucks im umgebenden interstitiellen Gewebe kommt (Abb. 2). Damit ist eine entscheidende Voraussetzung für die noch zu erwähnende Endkonzentrierung des Harns in den Sammelröhren geschaffen.

Zunächst verläßt jedoch der Intermediärharn den aufsteigenden Schenkel der *Henle*schen Schleife in ungefähr derselben Menge wie beim Einstrom. Allerdings ist seine Konzentration beim Verlassen der Schleife niedriger (hypoton) als bei seinem Einstrom in die Schleife. Im anschließenden, in der Rinde gelegenen distalen Tubulus kommt beim wasserverarmten Säugetier wieder eine osmotische Äquilibrierung zwischen Intermediärharn und Plasma zustande, so daß der Harn isoton gegenüber dem Plasma in die Sammelröhren einströmt (47, 99). Im Zustand der Wässerung bleibt der Intermediärharn auch in den distalen Tubuli hypoton und fließt so in die Sammelröhren ein (99).

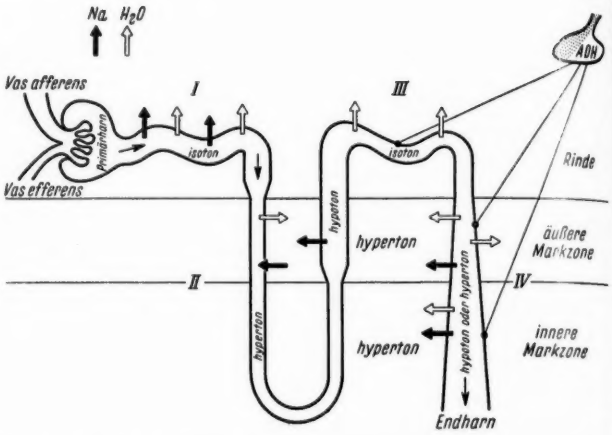


Abb. 2: Schematische Darstellung der Wasser- und Natriumbewegung und des Wirkungsortes von ADH im Nephron, I = proximaler Tubulus, II = *Henle*sche Schleife, III = distaler Tubulus, IV = Sammelröhre. Die Angaben über die Verhältnisse in der *Henle*schen Schleife (äußere Markzone) und im distalen Tubulus (Rinde) beruhen zum Teil auf Indizien bzw. Hypothesen. Die Hinweise auf die Tonizität des Tubulusharns und der interstitiellen Flüssigkeit haben die Plasmatonizität (-osmolalität) als Bezugsgröße.

4. In den Sammelröhren erfährt der Harn seine endgültige Konzentrierung oder Verdünnung gegenüber dem Plasma. Die Sammelröhren ziehen parallel zu den *Henle*schen Schleifen durch das Mark in Richtung der Papillenspitze. Der plasmaisotone oder -hypotone Harn passiert dabei die Gewebszonen mit höherer osmotischer Konzentration, die durch das Haarnadelgegenstromsystem der *Henle*schen Schleifen geschaffen wurden (s. o.). Soweit die Epithelwände der Sammelröhren für Wasser durchgängig sind, wird Wasser aus dem Sammelröhrenlumen in das umgebende Gewebe mit höherem osmotischen Druck abfließen. Es kommt zur Konzentrierung des Sammelröhrenharns (48, 90, 98). Dieser Wasserabfluß wird noch gesteigert, wenn durch einen aktiven Transportmechanismus Natrium mit seinen Anionen aus dem Sammelrohrlumen in das umgebende Interstitium befördert wird („terminaler Konzentrierungseffekt" [59]). Wenn die Epithelwände für Wasser jedoch undurchlässig sind und die in diesem Nephronabschnitt stattfindende aktive Natriumrückresorption (59) weiter geht, kommt es zum Wasserüberschuß im Sammelröhrenlumen und zur Harnverdünnung.

Ein entscheidender Faktor bei diesem Prozeß ist also die Wasserdurchlässigkeit der Sammelröhrenwände. An dieser Stelle und vielleicht auch in den distalen Tubuli (98) ist der Wirkungsort des antidiuretischen Hormons (ADH) zu suchen (Abb. 2). Nach tierexperimentellen Untersuchungen kann — allerdings im Analogieschluß — angenommen werden, daß ADH sehr wahrscheinlich die Permeabilität des Sammelröhrenepithels für Wasser steigert, d. h., es läßt den dargestellten Mechanismus zur Konzentrierung des Sammelröhrenharns wirksam werden (2, 19, 65, 67, 82, 91). Umgekehrt wird bei Fehlen von ADH das Epithel relativ wasserundurchlässig sein. Die Wasserrückdiffusion ist dadurch gehemmt, und es wird ein verdünnter Harn ausgeschieden.

Das antidiuretisch wirkende Hormon der Neurohypophyse wird nach seiner zuerst entdeckten blutdrucksteigernden Wirkung meistens noch Vasopressin genannt. Der vasopressorische Effekt kommt am Versuchstier wie auch beim Menschen jedoch nur nach unphysiologisch hohen Hormondosen zustande, während die diuresehemmende Wirkung bereits nach kleinsten, wahrscheinlich physiologischen Dosen eintritt (31). Die Diuresehemmung ist die wichtigste physiologische Wirkung des Hormones. Es sollte daher besser antidiuretisches Hormon (ADH) oder Adiuretin

genannt werden. Vasopressin und ADH sind also identisch. Es handelt sich um ein Peptid mit 8 Aminosäuren (Oktapeptid). Bisher sind 2 spezieseigene Arten von ADH bekannt, deren Molekül in 7 Aminosäuren übereinstimmt, während die 8. Aminosäure einmal aus Arginin (Rinder-ADH), ein zweites Mal aus Lysin besteht (Schweine-ADH) (56, 79). Das ADH des Menschen und auch das von Katzen, Hunden und Ratten enthält wahrscheinlich Arginin. Außer dem ADH findet sich in der Neurohypophyse als weiteres Oktapeptid-Hormon das die Kontraktion der Uterusmuskulatur und die Milchejektion anregende Oxytocin. Aber auch Vasopressin (V) ist wie Oxytocin (O) in geringem Maße uteruswirksam (V : O = 1 : 17) und fördert ebenfalls die Milchejektion (V : O = 1 : 5) (32).

Obgleich das ADH in seiner chemischen Struktur bekannt ist und rein dargestellt werden kann, ist seine genaue quantitative Identifizierung in biologischen Flüssigkeiten (Plasma, Harn usw.) durch physikalische oder chemische Methoden bisher nicht möglich. Verschiedene Versuchsanordnungen zu seinem biologischen Nachweis, vorwiegend an Hunden, Katzen, Ratten und Kröten wurden entwickelt. Die damit gewonnenen Ergebnisse sind jedoch in verschiedener Hinsicht noch recht widerspruchsvoll (32, 33, 53, 54, 83, 93).

Die Nieren des gesunden Menschen stehen ständig unter dem Einfluß einer mehr oder weniger hohen ADH-Konzentration im Plasma. Die allgemeine biologische Bedeutung des ADH läßt sich am besten aus der Beobachtung von Patienten mit Diabetes insipidus oder von Tieren mit Hypophysenhinterlappenverlust bzw. Unterbindung des Hypophysenstiels ermessen. Bei Diabetes insipidus beträgt die tägliche Trink- und Harnmenge bis zu 20 Liter, bei normal funktionierendem Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-System dagegen nur 1—1½ Liter. Unter dem Einfluß des ADH kann also das Wassergleichgewicht bei einer bedeutend niedrigeren Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung aufrecht erhalten werden. Ohne das antidiuretische Hormon würden Säugetier und Mensch unter Einschränkung wesentlicher anderer Lebensfunktionen einen großen Teil von Zeit und Energie für die Suche und die Aufnahme von Wasser sowie für seine Ausscheidung aus dem Organismus zu verwenden haben. Außerdem würde eine erhebliche Menge der Körperwärme benötigt werden, um das aufgenommene Wasser auf die Körpertemperatur zu bringen. Wenn z. B. ein Patient mit Diabetes insipidus 20 Liter Wasser mit einer Temperatur von 17 Grad jeden Tag trinkt und es bei 37 Grad ausscheidet, benötigt er für die Aufwärmung 400 Kalorien, d. h. 10—20% seiner gesamten Wärmeproduktion. *(Schluß folgt)*

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. Heintz, I. Med. Univ.-Klinik, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Straße 14.

DK 616.63 : 612.014.462.1

Aus der I. Med. Univ.-Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. *F. Hoff*) und dem Senckenbergischen Patholog. Institut der Univ. Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. med. *W. Rotter*)

Vergleichende histologische Untersuchungen an Punktionszylindern und an Exzisionsstücken der Leber*)

von K. FEDERLIN und W. SANDRITTER

Zusammenfassung: 1. Bei 130 Sektionsfällen wurde der rechte Leberlappen mit einer Biopsienadel bzw. -zange punktiert. Aus dem gleichen Gebiet, jedoch in genügendem Abstand von der Punktionsstelle, wurden möglichst große Leberstücke exzidiert. Der histologische Befund der beiden Gewebsproben wurde miteinander verglichen. In 30 Fällen wurden auf diese Weise sowohl der rechte als auch der linke Leberlappen untersucht.

2. Völlige Übereinstimmung zwischen Punktat und Exzision lag in 76,9% der Fälle vor, ein gradueller Unterschied in 16,1% und nur in 7% verfehlte das Punktat die im Vordergrund stehende Lebererkrankung.

3. Die Zahl der Punktionsversager konnte durch eine zweite Punktion verringert werden.

Summary: Comparative Histological Investigations of Puncture Cylinders and Excised Pieces of Liver. Tissue was taken with a biopsy needle or biopsy forceps from the right lobe of the liver at 130 biopsies. From the same area, but at an adequate distance from the puncture site, pieces of liver as large as possible were excised. The histological findings in both tissue-samples were compared. In 30 cases the left lobe of the liver was also investigated in this way in addition to the right lobe. 2. There was complete agreement between the puncture and the excision in 76.9% of the cases, a gradual difference in 16.1%, and liver disease was missed in only 7% of the punctures. 3. The number of puncture failures could be reduced by a second puncture.

Résumé: Biopsies comparatives sur des cylindres de ponction et des fragments du foie. 1° Dans 130 cas d'autopsie, le lobe droit du foie fut ponctionné au moyen d'une aiguille, respectivement d'une pince de biopsie. De la même zone, mais à une distance suffisante de l'endroit de la ponction, il fut procédé à l'excision de fragments de foie aussi importants que possible. Les status histologiques des deux prélèvements de tissu furent comparés. Dans 30 cas, les auteurs étudièrent ainsi aussi bien le lobe gauche que le lobe droit du foie.

2° On enregistra dans 76,9% des cas une concordance absolue entre les fragments obtenus par ponction et ceux obtenus par excision, dans 16,1% une différence graduelle et, seulement dans 7%, le fragment obtenu par ponction manqua l'hépatopathie prioritaire.

3° Le chiffre des ponctions ratées put être réduit par une seconde ponction.

Die Punktion der Leber — blind oder unter Sicht des Auges im Rahmen einer Laparoskopie durchgeführt — gehört seit Jahren zum festen Bestandteil der klinischen Diagnostik von Lebererkrankungen. Sie wird ferner benutzt, um den Verlauf der Krankheit bzw. den Erfolg der Therapie zu kontrollieren,

*) Herrn Prof. Dr. med. *Ferdinand Hoff* zum 65. Geburtstag gewidmet.

und sie gibt Hinweise auf die Prognose der Erkrankung. — Man weiß, daß die Leistungsfähigkeit der Methode von verschiedenen Faktoren abhängt: teils davon, ob es sich um eine diffuse oder herdförmige Lebererkrankung handelt, teils davon, ob die **Punktion blind oder gezielt** durchgeführt wird, ob nur eine oberflächliche Gewebspartie erfaßt wird oder die Entnahme aus der Tiefe des Organes erfolgt. Die kapselnahen Teile enthalten häufiger lymphozytäre Infiltrate und vermehrt kollagenes Bindegewebe in den Periportalfeldern als tiefer gelegene Partien. Deshalb können aus derartigen Punktaten keine Rückschlüsse auf das Gesamtverhalten des Organes gezogen werden (*Sherlock, Enders, Buck, Keller* und *Smetana*).

Schließlich spielt auch noch die **Wahl des Punktionsinstrumentes** eine Rolle: Punktionen mittels einer Nadel (etwa der nach *Vim-Silvermann*) führen zu langen schmalen Leberzylindern, deren Randpartien artefiziell verändert sein können (*Menghini*). Auch können die Nadeln von derben narbigen Stellen abgelenkt werden, so daß sie lediglich das weichere, noch weitgehend intakte Parenchym erfassen (*Volwiler* und *Jones*). Demgegenüber liefert die Punktionszange nach *Robbers* und *Hess* breitere, kürzere Leberstücke. Sie hat auch weniger Versager, da der Zangenmechanismus das herausgeschnittene Gewebe festhält. Ihr Nachteil ist, daß sie gelegentlich nicht tief genug in die Leber eindringt (*Kalk* und *Brühl*) und dadurch nur die erwähnten oberflächlichen Veränderungen erfaßt werden, die für das ganze Organ nicht charakteristisch sind.

Die Sicherheit, mit der man von einem winzigen Gewebsstück auf ein so großes Organ wie die Leber Rückschlüsse ziehen kann, wird angesichts der verschiedenen Fehlerquellen daher von den Klinikern auch verschieden beurteilt. Im Grunde kann zwar die Leber als regelmäßig gebautes, aus gleichartigen Zellen bestehendes Organ mit einer relativ kleinen Grundeinheit, dem Leberläppchen, mit einem Durchmesser von nur 0,2 bis 2,0 mm, als sehr geeignet für diagnostische Punktionen angesehen werden. In diesem Sinne äußerten sich schon *Roholm, Iversen* und *Krarup* 1942, indem sie zumindest bei den diffusen Lebererkrankungen das kleine Punktionsstück als ein korrektes Abbild des Gesamtverhaltens der Leber betrachteten. Nach *Lüdin* sind diffuse Veränderungen der Leber mittels Punktion „mit Sicherheit" zu erkennen, und auch *Sherlock* glaubt, daß jede generalisierte Veränderung mit der Punktion erfaßt wird. Andere Untersucher nehmen eine vorsichtigere Stellung ein, wie z. B. *K. Beckmann*, der „nicht allzu selten auch bei den von vorneherein diffus anmutenden Lebererkrankungen Unterschiede in den verschiedenen Abschnitten der Leber" gesehen hat.

Die Frage, inwieweit der Punktionszylinder repräsentativ für die gesamte Leber ist, läßt sich u. E. am besten durch vergleichende Untersuchungen am Leichenmaterial klären, indem man das Punktat mit größeren Schnittpräparaten aus verschiedenen Partien vergleicht. In der Literatur liegen einzelne ähnliche Untersuchungen vor (*Waldstein* und *Szanto, Wagoner u. Mitarb., Hoffmann* und *Rosenthal*), die sich jedoch entweder nur mit dem Vergleich von Punktaten untereinander beschäftigen oder aber den Erfolg von Mehrfachpunktionen hinsichtlich Übereinstimmung mit einem großen Schnittpräparat nicht berücksichtigen.

Material und Methode:

Unsere Untersuchungen wurden an 130 Fällen des laufenden Sektionsmateriales vom *Senckenberg*ischen Path. Inst. der Univ. Frankfurt durchgeführt: Zunächst entnahmen wir an 100 Lebern aus dem rechten Lappen mittels Punktion ein Gewebsstück aus einer mindestens 2 cm unter der Leberkapsel liegenden Schicht. Um Ausfälle infolge von Artefakten am Leberzylinder ausgleichen zu können, wurde jeweils eine zweite Punktion aus der gleichen Gegend vorgenommen.

Dabei benutzten wir in 110 Fällen die Punktionsnadel von *Iversen* und *Roholm* und 20mal die Punktionszange nach *Robbers* und *Hess*, wie sie an unserer Klinik in Gebrauch ist. Die Punktionszylinder der Nadel hatten durchschnittlich eine Länge von 10 mm und eine Breite von 1,5 mm, die mit der Zange entnommenen Gewebsstücke waren ca. 5×2 mm groß. Anschließend wurden aus der gleichen Schichttiefe, in genügendem Abstand von der Punktionsstelle entfernt, 2 je etwa 3×2 cm große Leberstücke entnommen. — Bei weiteren 30 Lebern punktierten wir sowohl den rechten wie den linken Leberlappen mit anschließender Entnahme von jeweils einem großen Exzisionsstück unter den genannten Bedingungen.

Sämtliches Material wurde in 4%igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Es wurden jeweils 4 Schnitte aus verschiedenen Schichttiefen angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin bzw. nach *van Gieson* mit Elastikadarstellung gefärbt. Verschiedentlich wurden Eisenfärbungen (Berliner-Blau-Reaktion) vorgenommen.

Um eine unvoreingenommene Beurteilung der Punktionszylinder zu gewährleisten, wurden diese stets vor den Exzisionsstücken mikroskopisch untersucht. Im Rahmen der Gesamtbeurteilung wurden auch der makroskopische Leberbefund, die pathologisch-anatomische Hauptdiagnose sowie die klinischen Angaben berücksichtigt.

Ergebnisse:

Diese wurden tabellarisch zusammengestellt: Tabelle I läßt erkennen, in wieviel Fällen die histologischen Veränderungen des rechten Leberlappens im Punktat ebenfalls diagnostiziert werden konnten bzw. wie häufig dies nicht zutraf. Es wurde dabei unterschieden, ob Exzision und Punktat völlig miteinander übereinstimmten, ob nur unwesentliche Diskrepanzen vorlagen (z. B. graduelle Unterschiede im Ausmaß einer chronischen Stauung oder einer Verfettung) oder ob das Punktat nicht mit der Exzision übereinstimmte und prinzipiell andere Verhältnisse aufwies.

Die Leberveränderungen wurden in folgender Weise klassifiziert:

1. normale Verhältnisse.
2. Kreislaufstörungen (akute oder chronische Stauung, Hyperämie)
3. Fetteinlagerungen (zentral, peripher, herdförmig, diffus, fein-, mittel-, großtropfig)
4. Geringfügige Vermehrung kollagener Bindegewebsfasern im Periportalfeld ohne oder lediglich mit einzelnen Rundzellen; bezeichnet: +
5. Stärkere Vermehrung des kollagenen Bindegewebes und der Rundzelleninfiltration im Periportalbereich, jedoch ohne Einbruch in das Läppchenparenchym; bezeichnet: ++ bzw. +++.
6. Chronische Hepatitis (entsprechend den Kriterien von *Wepler:* Verbreiterte Periportalfelder mit mehr oder weniger dichtstehenden Exsudatzellen und jungen Bindegewebszellen, Vermehrung und Verdickung der kollagenen Fasern, mehr oder weniger deutliche Schwellung, Mobilisation und Proliferation der *Kupffer*schen Sternzellen, keilförmige Einbrüche des periportalen Bindegewebes in die Leberläppchen in Begleitung von Exsudatzellen, gelegentlich lockere, breite, unscharf begrenzte und entzündlich infiltrierte Bindegewebsstraßen ohne Bildung echter Pseudolobuli).
7. Cholangitis (akut, chronisch).
8. Zirrhosen.
9. Andere diffuse pathologische Prozesse (z. B. Leukämie).

10. Herdförmige Lebererkrankungen (z. B. Tuberkulose, Karzinom-Metastasen).

Eine Beurteilung einzelner Zellveränderungen an Kern- und Zytoplasma hielten wir im Gegensatz zu *Waldstein* und *Szanto* an Leichenmaterial nicht mehr mit genügender Sicherheit für möglich.

Tabelle 1

	übereinstimmend	unwesentliche Diskrepanz	nicht übereinstimmend	Summe der Fälle
Normale Leber	5			5
Kreislaufstörungen (akute u. chron. Stauung)	20	9		29
Fetteinlagerungen	15	2		17
geringfügige Bindegewebsvermehrung in Periportalfeldern u. einzelne Rundzellen = +	28	4		32
Stärkere Bindegewebsvermehrung u. Rundzellen = ++ +++	2	2		4
chronische Hepatitis	4	1	3	8
Cholangitis (akute-chron.)	2	2	3	7
Zirrhose	14	1	1	16
Diffuse Leberveränderung (Leukämie)	4			4
Herdförmige Erkrankung (Tbc. — Ca.)	6		2	8
	100 = 76,9%	21 = 16,1%	9 = 7%	130 = 100%

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, ließ sich bei 76,9% der untersuchten Fälle eine völlige Übereinstimmung zwischen dem histologischen Befund am Punktat und an der Exzision erkennen. 16,1% wiesen lediglich graduelle Unterschiede auf, die nur eine unwesentliche Diskrepanz zwischen den beiden Gewebsproben bedeuten. Der Schweregrad der Veränderungen war dabei im Exzisionsstück stärker ausgeprägt als im Punktat; nur in einem einzigen Fall war es umgekehrt, das histologische Bild am Punktat (periportale Bindegewebsvermehrung) ließ stärkere Veränderungen am Exzisionsstück vermuten als später gefunden wurden. — In 7% der Fälle stimmte der Befund zwischen den Gewebsproben nicht überein, d. h. die Punktion hatte die tatsächlichen Leberveränderungen nicht erfaßt.

Unter den pathologischen Befunden, die wir an den untersuchten Lebern erhoben, ergab sich am häufigsten, nämlich in 32 Fällen, eine geringfügige Vermehrung kollagener Fasern im Periportalfeld, das oft noch einzelne Rundzellen enthielt. Derartige Veränderungen müssen zwar naturgemäß als „pathologisch" gelten, stellen jedoch wohl keine Erkrankung sui generis dar, sondern wahrscheinlich nur eine blande Gewebsreaktion auf einen unbekannten chronischen Reiz (Resorptionsprodukte aus dem Darm?). Diese periportalen Veränderungen scheinen sich ganz diffus über die Leber zu verteilen, ähnlich den Fetteinlagerungen oder Kreislaufstörungen. Wir fanden sie stets in beiden Gewebsproben mit einzelnen unwesentlichen Diskrepanzen im Ausmaß des Schweregrades. — Der zweithäufigste pathologische Leberbefund waren die Kreislaufstörungen (29 Fälle), auch sie ließen sich stets ebenso am Punktat wie am Exzisionsstück diagnostizieren. In 9 Fällen lagen unwesentliche Diskrepanzen vor. — Gleichartige Befunde mit nur unwesentlichen Diskrepanzen erhoben wir ferner bei Fetteinlagerungen (17 Fälle), Zirrhosen (15 Fälle), herdförmigen Prozessen wie Tuberkulose-Karzinommetastasen (6 Fälle), chronischer Hepatitis (5 Fälle), Cholangitis (4 Fälle) und bei stärkerer Bindegewebsvermehrung der Periportalfelder (4 Fälle).

Diesen 121 Fällen, bei denen der pathologische Leberbefund aus dem Punktat ersichtlich war, standen, wie gesagt, 9 Fälle (= 7% der insgesamt untersuchten Lebern) mit Punktionsversagen gegenüber. Dies ereignete sich zunächst bei 3 Fällen einer chronischen Hepatitis: Äußerlich erschienen die Organe bei der Sektion unauffällig. Die Grundkrankheiten, die zum Tode geführt hatten, waren einmal ein Pleuraendotheliom (70j. Frau), in einem anderen Fall ein Prostatakarzinom (68j. Mann) und im dritten ein Chorionepitheliom (30j. Frau). Es war in diesen Fällen ein Leber- oder Gallenblasenleiden klinisch nicht bekannt gewesen.

Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die Arbeiten von *Wepler* verweisen, der erst kürzlich wieder hervorhob, daß die chronische Hepatitis keineswegs immer die Folge einer akuten (Virus-?) Hepatitis sein muß, sondern Folge einer chronischen Gastritis, eines Ulcus ventriculi oder einer Cholelithiasis mit chronischer Cholangitis sein kann.

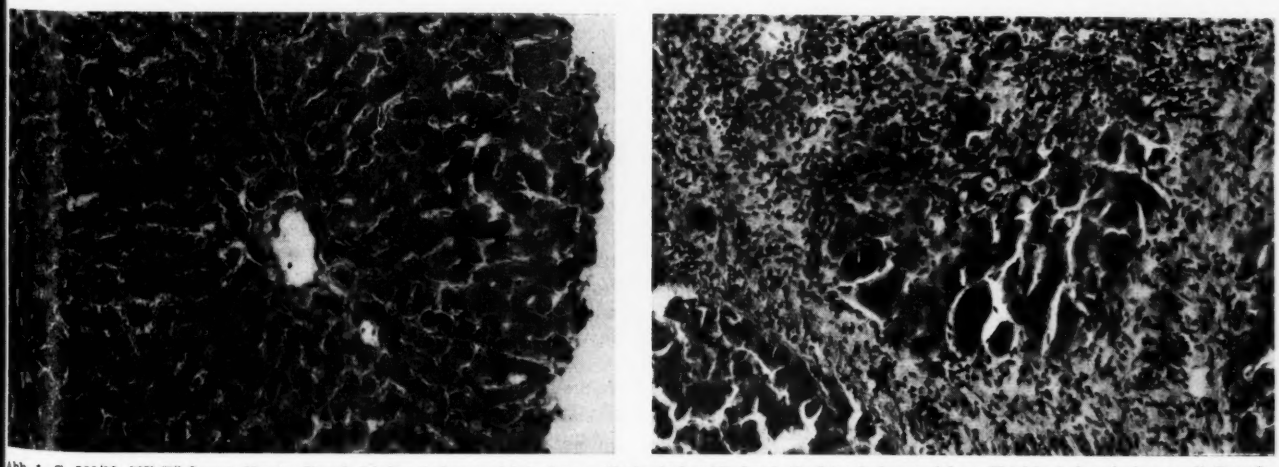
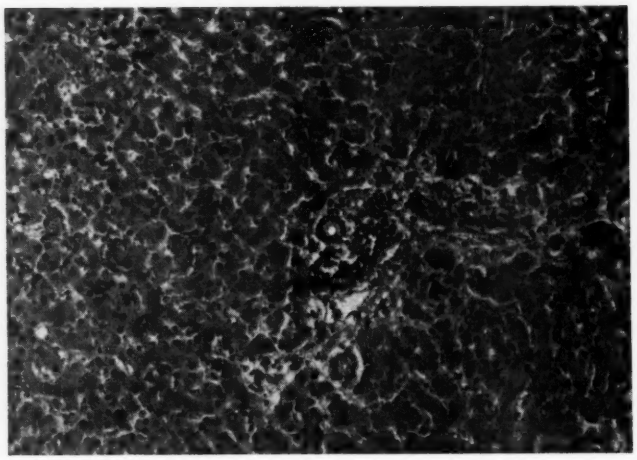


Abb. 1: S. 266/59. HE-Färbung. Vergr. 70mal. Links: Leberpunktat ohne pathologischen Befund. Rechts: Leberexzision: Floride Leberzirrhose mit Pseudolobulus.



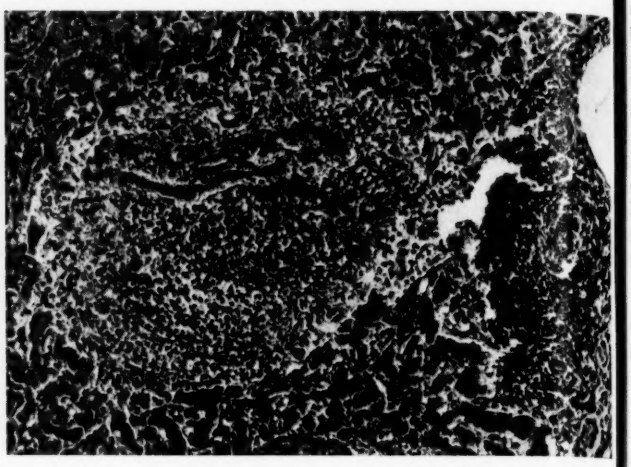


Abb. 2: S. 659/60. HE-Färbung. Vergr. 70mal. Links: Leberpunktat: Geringe chronische Cholangitis (Einzelbefund an mehreren Schnitten). Rechts: Leberexzision: Schwere, diffuse, eitrige Cholangitis.

Punktionsversager traten ferner bei 3 Fällen mit einer Cholangitis auf, die klinisch ebenfalls unbekannt war. Bei den Grundkrankheiten handelte es sich um ein Magenkarzinom (32j. Frau), einen Herzinfarkt (63j. Mann) und um eine Subarachnoidalblutung (44j. Frau). — Einmal entging der Punktion der Befund einer Leberzirrhose (posthepatitische Z., 58j. Mann). Dieser Punktatfehler wäre jedoch durch die Laparoskopie ausgeglichen worden, da die Leberoberfläche die typischen Veränderungen einer Zirrhose aufwies. — Zwei weitere Punktatfehler kamen bei Lebern vor, die zahlreiche kleine Karzinommetastasen enthielten. Bei diesen herdförmigen Erkrankungen ist es ohne weiteres verständlich, daß sie der Punktion entgehen können.

Abb. 1 und 2 zeigen das histologische Bild von Punktat und Exzision zweier Fälle mit fehlender Übereinstimmung in den Gewebsproben.

Bei 30 Fällen haben wir außerdem vergleichende Untersuchungen zwischen rechtem und linkem Leberlappen durchgeführt. Ihre Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Vergleich zwischen:	Punktion rechts u. links	Exzision rechts u. links	Punktion u. Exzision rechts	Punktion u. Exzision links
übereinstimmend	23	25	19	19
unwesentliche Diskrepanz (nur graduelle Unterschiede)	4	3	8	9
nicht übereinstimmend	3	2	3	2

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, stimmten 27mal die Punktionsbefunde zwischen rechts und links überein (einschließlich gradueller Unterschiede), 28mal die verglichenen Schnitte von Exzisionsstücken rechts und links. Punktat und Exzision des gleichen Lappens stimmten rechts 27mal, links 28mal überein. Die aus der Tabelle 2 ersichtlichen Unterschiede zwischen den Gewebsproben der beiden Leberlappen wurden in zwei Fällen durch unregelmäßig über das ganze Organ verteilte kleine Karzinommetastasen verursacht, bei einem weiteren Fall war eine chronische Hepatitis nur im rechten Lappen ausgeprägt.

Die teils mit der Nadel, teils mit der Punktionszange entnommenen Gewebsstücke unterschieden sich in ihrer Güte nicht wesentlich. Während wir mit der Biopsienadel gelegentlich zweimal einstechen mußten, um einen Zylinder zu erhalten, erschienen uns die mit der Punktionszange gewonnenen Stücke eher etwas zu kurz; allerdings bildete ihre größere Breite einen gewissen Ausgleich. — Der Grund für das Versagen einzelner Punktionen ist u. E. nicht in der Punktionstechnik zu suchen. Bei diesen Fällen war stets mit der Nadel punktiert worden; die Leberzylinder waren 10—15 mm lang, ca. 1,5 mm breit und zeigten keine Artefakte.

Diskussion:

Die vergleichenden Untersuchungen haben gezeigt, daß Punktion und Exzision in 76% der Fälle völlig und in 93% weitgehend übereinstimmen. Ihnen stehen in 7% der Fälle eindeutig abweichende Befunde gegenüber. Damit kann zunächst die Punktion in einem sehr hohen Maß für die Leber bzw. in unseren Fällen für den rechten Leberlappen als „repräsentativ" gelten. — Aus dem Schrifttum sind einzelne mit den unseren allerdings nur bedingt vergleichbare Untersuchungen bekannt, die an kleinerem Zahlenmaterial durchgeführt wurden. Ihre Ergebnisse lassen eine ähnliche hohe Treffsicherheit der Punktionen erkennen.

Wagoner, Ulevitch, Gall und *Schiff* verglichen bioptisches und autoptisches Material bei 54 Patienten und führten zusätzlich bei 30 Patienten kurz nach dem Tode Punktionen durch. (Ergebnis: 73mal Übereinstimmung = 87%, davon 23mal kein pathologischer Befund. 11mal Punktatfehler = 13%, davon 10mal herdförmige Erkrankungen, zusätzlich eine Zirrhose). Untersuchungen von *Hoffmann* und *Rosenthal* ergaben bei 15 Fällen 12mal eine Bestätigung durch spätere Autopsie, 3mal lag eine Diskrepanz vor, die jedoch nur den Grad der Veränderung betraf. Nach *Popper* und *Schaffner* werden von den diffusen Lebererkrankungen z. B. die Zirrhosen am häufigsten bei der (allerdings blinden!) Punktion verfehlt, nämlich in fast 10% aller Fälle. *Schiff* fand in der Leberbiopsie sogar bei ca. 30% aller Fälle keine diagnostische Hilfe. *Waldstein* und *Szanto* prüften die Zuverlässigkeit des Punktionszylinders, indem sie an 15 Leichenlebern jeweils 10 Punktionen an verschiedenen Stellen vornahmen. Abgesehen von der fettigen Degeneration und Schädigungen an der Leberzelle wie Schwellung, Vakuolisierung und Kern (die u. E. an Leichenmaterial nur unsicher zu beurteilen sind), fanden sie in 10% der untersuchten Zylinder unterschiedliche Veränderungen in verschiedenen Leberpartien hinsichtlich des Läppchenbildes, von Narben im Parenchym und an Entzündungszeichen. — Ähnliche Ergebnisse hatten *Gillmann*

und *Gillmann*. Auch *Christian* verglich Punktionen der Leberlappen miteinander und hatte eine weitgehende Übereinstimmung, jedoch lag verschiedentlich eine deutliche Diskrepanz zu der histologischen Gesamtdiagnose der Leber vor. *Mateer* u. *Mitarb.* verglichen in 55 Fällen eine intraoperativ bei Cholezystektomien entnommene Nadelbiopsie mit einem 1 cm im Durchmesser großen Exzisionsstück. Sie fanden in fast 50% der Fälle im Exzisionsstück eine stärkere Vermehrung von kollagenem Bindegewebe und von Rundzellen im Periportalfeld als bei den Punktionszylindern, was mit der oberflächlicheren Lage des exzidierten Materials zusammenhängen dürfte.

Es wäre der Einwand möglich, daß sich unsere Untersuchungen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Lebenden (d. h. bei der klinischen Leberpunktion) übertragen lassen. So könnte gesagt werden, daß ein Unterschied in der Auswahl der Fälle besteht. Während es sich in der Klinik vorwiegend um bereits als leberkrank erkannte Patienten handelt, hatten die Sektionsfälle die verschiedenartigsten Grundkrankheiten. Immerhin wiesen jedoch auch sie in fast allen Fällen (125 von 130) Leberveränderungen auf. — Wie oben bereits erwähnt, wurde stets zweimal punktiert. Das zweite Punktat beurteilten wir nach Abschluß der gesamten Untersuchung. Dabei ergab sich, daß bei den 9 Fällen, in denen die erste Punktion „versagte", 3mal durch die zweite Punktion ein Gewebsstück gewonnen wurde, das den gleichen histologischen Befund aufwies wie das Exzisionsstück. Eine dritte Punktion würde die Häufigkeit von Versagern wahrscheinlich noch weiter vermindern.

Die für den klinischen Untersucher wichtige Konsequenz unserer Untersuchungen liegt somit darin, nach Möglichkeit zwei oder drei Punktionen aus verschiedenen Leberpartien zu entnehmen. Dies wird nach unserer Meinung nicht genügend beachtet. Entsprechende Nadeln bzw. Punktionszangen mit einem Troicart, die eine mehrfache Gewebsentnahme ohne jeweils neuen Stichkanal durch die Bauchdecken gestatten, werden verwendet (Geräte nach *Robbers* und *Hess* sowie nach *Henning*). Eine Mehrfachpunktion der Leber mit makroskopischer Beurteilung im Rahmen einer Laparoskopie wird bei diffusen Lebererkrankungen fast stets, bei herdförmigen Prozessen sehr häufig das morphologische Gesamtverhalten des Organes erkennen lassen.

Schrifttum: Beckmann, K.: Hdb. Inn. Med., III/2 (1953), S. 689. — Buck, R. E.: J. Lab. clin. Med., 33 (1948), S. 555. — Christian, E. R.: Am. J. Med., 13, 6 (1952), S. 189. — Enders, W.: Beitr. path. Anat., 76 (1927), S. 215. — Gillman, T. a. Gillman, J.: S. Afr. J. med. Sci., 10 (1945), S. 53. — Henning, N.: siehe Kalk, H. und Brühl, W. — Hoffmann, J. a. Rosenthal, J.: Ann. Int. Med., 33 (1950), S. 1203. — Iversen, P. a. Roholm, K.: Acta med. Scand. (Stockholm), 102 (1939), S. 1. — Kalk, H. u. Brühl, W.: Leitfaden der Laparaskopie und Gastroskopie. Thieme Verlag, Stuttgart (1951). — Keller, T. C. a. Smetana, H. F.: Amer. J. clin. Path., 20 (1950), S. 738. — Lüdin, H.: Die Organpunktion in der klinischen Diagnostik. Verlag S. Karger, Basel-New York (1955). — Mateer, J. G., Hartman, F. W., Baltz, J., Fallis, D., McGraw, A. a. Steele, H.: Gastroenterology, 11, 3 (1948), S. 284. — Menghini, G.: In: Wildhirt, E.: Fortschritte der Gastroenterologie. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1960). — Popper, H. a. Schaffner, F.: Liver: Structure and Function. The Blackiston Division McGraw-Hill Book Comp. Inc. New York, Toronto, London (1957). — Robbers, H. u. Hess, H.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), 6, S. 248. — Roholm, K., Krarup, N. u. Iversen, P.: Erg. inn. Med., 61 (1942), S. 635. — Schiff, L.: Ann. Int. Med., 34 (1951), S. 948. — Sherlock, Sh.: Diseases of the liver and the biliary system. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1958). — Volwiler, W. a. Jones, C. M.: New Eng. J. Med., 237 (1947), S. 651. — Wagoner, G., Ulevitch, H., Gall, E. A. a. Schiff, L.: Amer. J. clin. path., 21 (1951), S. 338 bis 341. — Waldstein, S. S. a. Szanto, P. B.: Arch. Path., 50 (1950), S. 326. — Wepler, W.: In: Wildhirt, E.: Fortschritte der Gastroenterologie. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1960).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. K. Federlin u. Prof. Dr. med. W. Sandritter, I. Med. Univ.-Klinik u. Senckenbergisches Patholog. Inst. d. Univ. Frankfurt/Main.

DK 616.36 - 091.8

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. med. *Hoff*) und dem Strahleninstitut der Universität Frankfurt/Main (komm. Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. *B. Rajewsky*)

Ein Beitrag zur Pathogenese des Klippel-Trénaunay-Parkes Weber-Syndroms*)

von A. GEBAUER u. E. SCHNEIDER

Zusammenfassung: Es wird ein Fall von *Klippel-Trénaunay-Weber* Syndrom des rechten Beines mitgeteilt, bei dem ein Geburtstrauma als Lokalisationsfaktor in Frage kommt.

Es konnten im rechten Bein röntgenologisch a.-v. Anastomosen nachgewiesen werden ohne hämodynamische Folgeerscheinungen am Herzen. Es wird diskutiert, ob die ausgeprägte Varikosis des rechten Beines bisher die sonst übl. Druck- u. Volumenbelastung des Herzens — gleichsam als Windkessel und Blutschwamm wirkend — aufgefangen und dadurch eine hämodynamische Herzinsuffizienz verhütet hat.

Summary: A Contribution to the Pathogenesis of the Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber-Syndrome. A case of the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome in the right leg, in which a birth trauma is considered to be a localizing factor is discussed.

Arteriovenous anastomoses could be radiographically demonstrated in the right leg which had no haemodynamic consequences for the heart. The question is discussed as to whether the large varicosis in the right leg, acting like an air-regulator and blood-sponge, was able to absorb the usual pressure and load on the heart, and in this way to prevent a haemodynamic cardiac insufficiency.

Résumé: Une contribution à la pathogénie du syndrome de Klippel-Trénaunay-Parkes-Weber. Les auteurs rapportent au sujet d'un cas de syndrome de Klippel-Trénaunay-Weber de la jambe droite, chez lequel un traumatisme natal entre en ligne de compte comme facteur de localisation.

Les auteurs parvinrent à démontrer radiologiquement dans la jambe droite des anastomoses a.-v. sans conséquences hémodynamiques au niveau du cœur. Ils discutent la question, si la varicose marquée de la jambe droite a intercepté jusqu'à présent la sollicitation par pression et volume du cœur, habituelle — agissant pour ainsi dire à titre de réservoir d'air et d'hémangiome — et prévenu, de ce fait, une insuffisance cardiaque hémodynamique.

*) Herrn Prof. Dr. *F. Hoff* zum 65. Geburtstag gewidmet.

Im Jahre 1900 wurde von *Klippel* und *Trénaunay* (22) erstmalig das Krankheitsbild des **Naevus vasculosus osteohypertrophicus** beschrieben, eine meist im Bereich einer Extremität vereinigte Symptomentrias von planen Hämangiomen der Haut, Varizenbildung und Hypertrophie der Weichteile und des Skeletts (umschriebener Riesenwuchs).

Das besondere Hervortreten oder das Fehlen eines Symptoms gab Anlaß, verschiedene Varianten (sog. „formes frustes") abzutrennen:

a) den anäviformen Typ,

b) den osteohypertrophischen Typ,

c) den avarikösen Typ,

d) anormale Formen, die alternierende Form und die gekreuzte dissoziierte Form.

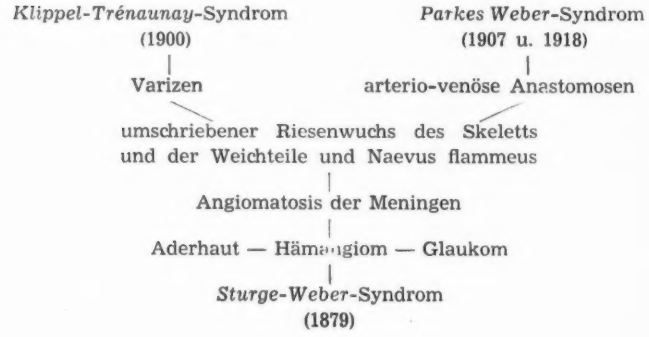
Parkes F. Weber (41, 42) wies 1907 und 1918 auf die Kombination des umschriebenen Riesenwuchses mit arterio-venösen Fisteln und progredient wachsenden Gefäßgeschwülsten hin und prägte den Begriff der „haemangiectatic hypertrophy".

Zwischen beiden, die Namen ihrer Erstbeschreiber tragenden Syndromen, bei denen es sich um Sonderformen des umschriebenen Riesenwuchses handelt, bestehen fließende Übergänge. Sie werden von vielen Autoren unter der Sammelbezeichnung *Klippel-Trénaunay-Weber*-Syndrom zusammengefaßt und zur näheren Charakterisierung wird dann von einem Typ *Klippel-Trénaunay* oder einem Typ *Parkes Weber* gesprochen.

Ob diese Namensgebung als glücklich bezeichnet werden kann, sei dahingestellt. Es wurde von verschiedenster Seite versucht, diese Syndrome unter einem Oberbegriff zusammenzufassen und noch eine dritte Krankheit, die *Sturge-Weber*sche Krankheit mit einzubeziehen; dies in der Annahme, daß alle drei Krankheiten eine pathogenetische Einheit darstellen.

Öhler (27) spricht von ekto-mesodermalen Blastomatosen, *Bielschowsky* (4) von Dysplasien mit blastomatösem Einschlag, *Graul* (12) von ekto-neurodermalen Hamartomen.

Die symptomatologischen Beziehungen zwischen diesen drei Krankheitsbildern mit dem führenden Symptom des umschriebenen Riesenwuchses (*Klippel-Trénaunay*-Syndrom, *Parkes-Weber*-Syndrom, *Sturge-Weber*-Krankheit) veranschaulicht eine Skizze von *Schnyder u. Mitarb.* (35).



Von dem umschriebenen Riesenwuchs kann grundsätzlich jeder Körperabschnitt betroffen werden, bevorzugt jedoch die Gliedmaßen. Hier wiederum sind die distalen Abschnitte stärker als die proximalen, die Beine doppelt so häufig wie die Arme und die rechte Körperseite bevorzugt befallen. Geschlechtsunterschiede sind nicht signifikant (*Fegeler u. Mitarb.*, 9).

Über die **Genese** der Erkrankung ist wenig bekannt. Es wurde eine Reihe von Theorien über die Entstehung des Krankheitsbildes entwickelt; bisher vermochte jedoch keine vollständig zu überzeugen.

Nach *Kehrer* (21) läßt sich nur so viel mit großer Wahrscheinlichkeit feststellen, daß die Grundlagen des fehlerhaften Wachstums in den frühesten Entwicklungsstadien des betroffenen Individuums liegen müssen.

Der Streit, ob eine Noxe bei einer normalen Keimanlage in früher Embryonalzeit die Entwicklung in eine falsche Bahn lenkt oder ob die erbbedingte Abnormität schon bei der Imprägnation angelegt ist und sich zwangsläufig in einer bestimmten Richtung fortentwickeln muß, ist noch nicht entschieden.

Ebensowenig läßt sich eine sichere Aussage darüber machen, ob die den umschriebenen Riesenwuchs begleitenden Gefäßmißbildungen (Hämangiome, arterio-venöse Fisteln, Varizen) als koordinierte Symptome aufzufassen sind, oder ob die Weichteil- und Knochenhypertrophie Folgeerscheinungen der Gefäßmißbildungen darstellen. In letzterem Fall soll die arteriell-venöse Hyperämie sekundär zum Riesenwuchs der Körperabschnitte führen.

Vollmar (40) führt den L ä n g e n - Riesenwuchs bei einem Teil der *Klippel-Trénaunay-Parkes-Weber*-Fälle (KTPW-Fälle) auf epiphysennahe Knochenhämangiome zurück, also auf eine Folge der Hyperämie in jenem Gliedmaßenabschnitt, der für das Längenwachstum von entscheidender Bedeutung ist.

Diese einzelnen, die Genese der Mißbildung betreffenden Fragen werden zwar in fast jeder Arbeit aufgeworfen, bleiben aber letztlich unbeantwortet und sollen an dieser Stelle nicht weiter diskutiert werden. In der nachfolgenden Besprechung unseres Krankheitsfalles kommen wir noch einmal darauf zurück.

Wir hatten Gelegenheit, einen **Fall von KTPW-Syndrom** zu beobachten, der interessante Hinweise auf die Pathogenese der Krankheit gibt.

Patient H. N., 24 Jahre, Justizbeamter.

Familienanamnese: ohne Besonderheiten. Die Eltern und ein Bruder sind gesund.

Eigenanamnese: Die Mutter hat während der Schwangerschaft keine Krankheit durchgemacht. Nach Angaben der Eltern sei die Geburt unseres Patienten sehr schwer und langdauernd gewesen. Es sei ein Vorfall eines Beines während der Entbindung aufgetreten, und dieses habe reponiert werden müssen. Der Patient hat mit etwa 1½ Jahren das Laufen gelernt. Als er 8 Jahre alt war, fiel eine Verdickung des rechten Beines auf. Seitdem hat die Extremität allmählich an Umfang zugenommen. Er wurde wegen eines chronischen Lymphstauung ärztlich behandelt. Der Patient wurde uns am 20. 10. 1960 von der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt Main (Direktor: Prof. Dr. med. *Geissendörfer*) unter der Diagnose „Naevus vasculosus osteohypertrophicus" zur Röntgenbestrahlungsbehandlung überwiesen.

Aufnahmebefund: Das rechte Bein ist vom Fuß bis zur Leistenbeuge sehr stark verdickt. Länge beider Beine 94 cm. Vergleichende Umfangsmessungen der Beine: Knöchel, rechtes Bein 31 cm, linkes Bein 20 cm. Wade (12 cm unter dem kaudalen Rand der Patella): rechtes Bein 45 cm, linkes Bein 34 cm. Knie, rechtes Bein 46 cm, linkes Bein 35 cm. Oberschenkel (10 cm über dem kranialen Rand der Patella): rechtes Bein 57 cm, linkes Bein 43 cm.

Die Haut des gesamten rechten Beines fühlt sich wärmer an als die des linken, ist derb und feucht. Im subkutanen Gewebe des Unterschenkels sind bläulich durchschimmernde Varixknoten tastbar, die entsprechende Lücken zwischen sich lassen. Ein Stauungsödem durch Fingereindruck ist nicht nachzuweisen. Die Haut des Beines, besonders über der Patella und über dem Fußrücken zeigt Angiokeratome, kleine stecknadelkopf- bis linsengroße, blau-rote bis braune, wenig erhabene, warzenartige Knötchen. Diese Knötchen

Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3

überziehen außerdem in Form eines Rasens die rechte Penis- und Skrotumhälfte und sind teilweise etwas gestielt. Auf den Zehen und in den Zehenzwischenräumen ist die Haut übersät mit weichen, blaß-rosa gefärbten, bis erbsgroßen Lymphangiomen.

Histologischer Befund einer Exzision vom rechten Oberschenkel (Pathologisches Institut der Universität Frankfurt/Main, Direktor: Prof. Dr. med. *Rotter*): regelrechte Epidermis. In der Kutis findet man reichlich Bündel kollagenfaserigen Bindegewebes mit spärlichen Fibrozyten und vereinzelt Kapillaren. Diagnose: Fibrom.

Das Auftreten der Hyperhidrose war fast ausschließlich abhängig von psychischen Erregungen. Es genügte schon, den Patienten von einer geplanten Untersuchung zu unterrichten, um ein starkes Schwitzen nur im Bereich des rechten Unterschenkels auszulösen. Diese Beobachtung hatte unser Patient auch selbst schon gemacht. So ist auf Abb. 3 mit Hilfe von Farbreaktionen nach *Guttmann* (14) bzw. *Rieder* und *Neumann* (31) die Hyperhidrose am rechten Bein nachgewiesen, ohne daß ein Schweißversuch mit Gaben schweißtreibender Mittel vorangegangen wäre.

Bei der übrigen klinischen Untersuchung des Patienten ließ sich ein Spitzbogengaumen, eine stärkere Behaarung der rechten Brustseite (Hypertrichose) und eine gesteigerte vegetative Erregbarkeit beiderseits (deutlicher Dermographismus, Achselhöhlenschweiß, feuchte Handinnenflächen) feststellen.

Laborbefunde: Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Sero-

Abb. 4

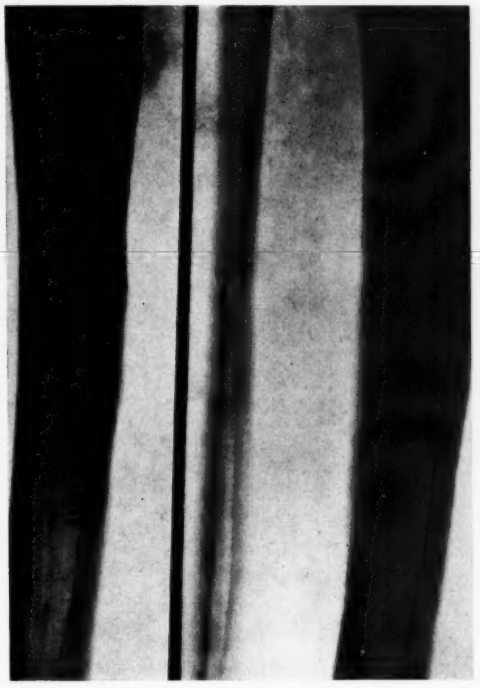


Abb. 5

Abb. 6

mineralien, Elektrophorese und Gesamtfette waren normal. Auffällig war die relativ hohe Esterquote am Gesamtcholesterin: Gesamtcholesterin 290 mg%, freies Cholesterin 40 mg%, Cholesterinester 250 mg%.

Thoraxaufnahme: Helle Lungenfelder, Herzsilhouette und Gefäßbandschatten nach Form und Größe regelrecht. Zwerchfelle o. B.

Rechter Unterschenkel: Erhebliche Verbreiterung der Weichteilschatten, die im Bereich des Unterhautgewebes inhomogen fleckig sind (Abb. 4).

Die Kompakte der Tibia und Fibula sind verbreitert und schattenintensiver als normalerweise. Die äußeren und inneren Konturen sind teilweise aufgelockert und unscharf (Abb. 5).

Phlebographie: Stark erweiterte, z. T. knäulartig gewundene Venen am rechten Fuß (Abb. 6), am Unter- und Oberschenkel.

Arteriographie (Abb. 7): Regelrechter Verlauf und Füllungszustand der Arteria femoralis, Art. poplitea. Aus den Aa. surales und dem Ramus descendens A. genus desc. ziehen zahlreiche Seitenäste zur Vena saphena und füllen sie im arteriovenösen Kurzschluß auf (Abb. 8).

Abb. 7

Ein Netz unterschiedlich breiter und geschlängelter Venen ist in den subkutanen Gewebsschichten ausgespannt. Sie sind das anatomische Substrat, das im Nativröntgenbild des Unterschenkels die inhomogene, fleckige Struktur der verdickten Weichteile erzeugt.

Diskussion:

Es handelt sich bei unserem Patienten also um ein ausgeprägtes KTPW-Syndrom: systematisierte Hämangiome und Lymphangiome, Varikose, a.v.-Anastomosen, umschriebener Riesenwuchs. Im Gegensatz zur häufigen Beobachtung eines vermehrten Längenwachstums der betroffenen Extremität beim *Parkes Weber*-Syndrom fehlt bei unserem Patienten die Längenzunahme des Beines, es handelt sich lediglich um eine Verdickung des Knochens und der Weichteile.

Als Nebenbefunde sind bei unserem Kranken zu erwähnen: Erhöhung der Hauttemperatur und vermehrte Schweißsekretion im Bereich der mißbildeten Extremität, Behaarungsanomalien (Hypertrichose der rechten Brust), Bürstenschädel, Spitzbogengaumen, gesteigerte vegetative Erregbarkeit.

Besondere Beachtung verdient neben den Untersuchungsbefunden die Anamnese des Patienten. Bei der Geburt des Patienten ist es zum Vorfall eines Beines, wahrscheinlich des rechten, gekommen, welches reponiert werden mußte. Wir möchten natürlich nicht diese Komplikation als Ursache der Mißbildung ansehen. Wir halten es jedoch für möglich, daß — bei einer latenten Anlage zur Fehlentwicklung — ein mechanisches Trauma, hier der Beinvorfall, mit begleitender venöser Stauung im zugehörigen Gefäßsystem als Lokalisationsfaktor eine Rolle gespielt hat, glauben aber nicht, wie von *Busch* (8), *Fischer* (10 und *anderen* diskutiert wurde, daß die kurzfristige, venöse Stase ursächlich als Wachstumsreiz in Frage kommt.

Abb. 8

In einem von *Vollmar* (40) beschriebenen Fall wird ein ähnlicher Mechanismus diskutiert. Es handelte sich um einen Beinamputierten, der vorwiegend an Achselkrücken ging und bei dem erst im 30. Lebensjahr ein Riesenwuchs des rechten Armes auftrat. Bei der Operation fanden sich multiple arteriovenöse Fisteln im Verlauf der A. subclavia und A. brachialis. Möglicherweise ist es bei diesem Patienten erst infolge der dauernd vermehrten, funktionellen Beanspruchung des Armes durch das Krückentragen zu einer schrittweisen Öffnung der arterio-venösen Fisteln (*Sabin*, 32) bzw. zum Einreißen der sie bis dahin verschließenden Septa (*Lawton*, 25) gekommen und damit der Kurzschluß eingetreten.

Auf **zwei interessante Befunde** soll hier noch besonders hingewiesen werden:

Erstens auf den immer wieder diskutierten Zusammenhang zwischen dem beschriebenen Syndrom und dem vasomotorisch-vegetativen System. Mehrere Autoren haben eine vegetative Fehlsteuerung für das Auftreten des KTPW-Syndroms diskutiert und darauf aufmerksam gemacht, daß bei vielen dieser Kranken ausgeprägte vegetativ-nervöse Störungen nachzuweisen seien (*Geimer*, 11). Auch wir stellten bei unserem Kranken eine deutlich gesteigerte, vegetativ nervöse Erregbarkeit, besonders aber eine starke Schweißsekretion am rechten Unterschenkel unter psychischer Erregung fest.

Der zweite interessante Befund bei unserem Kranken sind die arterio-venösen Anastomosen. Der Nach-

weis dieser a.v.-Anastomosen ist nach Möglichkeit anzustreben, weil gerade sie eine große Gefahr für den Patienten bedeuten.

Bei einem arterio-venösen Kurzschluß kommt es im allgemeinen zu einer erheblichen Volumenbelastung des Herzens, bei der — auf die Dauer gesehen — immer die Gefahr einer hämodynamischen Herzinsuffizienz droht. Und gerade diese muß durch frühzeitig einsetzende therapeutische Maßnahmen verhütet werden.

Nun fällt aber beim Studium der Literatur auf, daß bei arterio-venösen Anastomosen im Rahmen eines *Parkes Weber*-Syndroms selten **Rückwirkungen auf das Herz** beschrieben worden sind. Vielleicht ist nicht immer darauf geachtet worden, und man hat sich mit der Diagnose *Klippel-Trénaunay*-Syndrom zufrieden gegeben. Außerdem sind nur sehr selten Anastomosengeräusche an der betroffenen Extremität gehört worden (*Kaufmann*, 20).

Wir sind der Ansicht, daß die hämodynamischen Folgen des arterio-venösen Kurzschlusses beim KTPW-Syndrom durch die hochgradigen venösen Gefäßerweiterungen, die gleichsam als Stausee dem rechten Herzen vorgeschaltet sind, vermieden werden, weil sie das Herz vor der sonst bei dem a.v. Kurzschluß üblichen Druck- und Volumenbelastung schützen. Die hämodynamische Herzinsuffizienz ist nämlich bei den *Parkes Weber*-Fällen ohne varikösen Symptomenkomplex vorhanden (*Kaufmann*, 20; *Bouvrain u. Mitarb.*, 7).

Schrifttum: 1. Aschner, B. u. Engelmann, G.: Konstitutionspthologie in der Orthopädie. Wien-Berlin (1928). — 2. Azua-Dochao, L. y Ucar, S.: Actas dermo-sif., 46 (1955), S. 476—485. — 3. Beckmann, R. u. Koch, F.: Mschr. Kinderheilk., 104 (1956), S. 384. — 4. Bielschowsky: zit. n. Graul. — 5. Bogaert, van, A. et Kegels, C.: Arch. Mal. Cœur, 40 (1947), S. 93. — 6. Bourgeois, S. u. Robert, P.: J. Radiol., 36 (1955), S. 915. — 7. Bourrain, V. et Bourthoumieux, A.: Arch. Mal. Cœur, 50 (1957), S. 626—635. — 8. Busch, W.: Arch. klin. Chir., 7 (1866), S. 174—198. — 9. Fegeler, F., Holzschmidt, J. u. Kohrs, S.: Arch. Derm. Syph., 195 (1953), S. 402. — 10. Fischer, H.: Dtsch. Z. Chir., 12 (1880), S. 1—59. — 11. Geimer, R.: Hautarzt, 3 (1952), S. 342. — 12. Graul, E. H.: Hautarzt, 4 (1953), S. 510. — 13. Graul, E. H.: Ärztl. Wschr., 7 (1952), S. 725. — 14. Guttmann, L.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 1212. — 15. Hartleb, O. u. Seige, K.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 428. — 16. Huriez, Cl., Desmons, F. et Pece, P. H.: Arch. belge. derm. syph., 13 (1957), S. 199—207. — 17. Dieselben: Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 4 (1957), S. 345. — 18. Ippen, H.: Hautarzt, 8 (1957), S. 317. — 19. Kämmerer, J.: Sammlung seltener klinischer Fälle (1955), 10, S. 116. — 20. Kaufmann, W.: Ärztl. Wschr., 15 (1960), S. 189. — 21. Hehrer, F. A.: Die konstitutionellen Vergrößerungen umschriebener Körperabschnitte. Stuttgart (1948). — 22. Klippel, M. et Trènaunay, P.: Arch. gén. Méd., 185 (1900), S. 641. — 23. Kresbach, H.: Hautarzt, 9 (1958), S. 417. — 24. Lausecker, H.: Dermatologica, 100 (1958), S. 98. — 25. Lawton, R. L.: zit. n. Vollmar. — 26. Mahoudeau, D. et Graveleau, D.: Sem. Hôp. Paris, 36 (1960), S. 951. — 27. Oehler: zit. n. Graul. — 28. Pfister, R.: Hautarzt, 7 (1956), S. 219. — 29. Proppe, A.: Dermat. Wschr., 122 (1950), S. 1015. — 30. Reus, de, H. D. u. Vink, M.: Fortschr. Röntgenstr., 83 (1955), S. 690. — 31. Rieder, W. u. Neumann, A.: Klin. Wschr., 24 (1932), S. 1027. — 32. Sabin, F. R.: zit. n. Vollmar. — 33. Schnyder, U. W.: Arch. Derm. Syph. (Berlin), 198 (1954), S. 51—74. — 34. Schnyder, U. W.: Dermatologica (Basel), 110 (1955), S. 371. — 35. Schnyder, U. W., Landolt, E. u. Marz, G.: J. Génét. hum., 5 (1956), S. 1—8. — 36. Silva, da, M. u. Neves, H.: Fortschr. Röntgenstr., 90 (1959), S. 475. — 37. Stecken, A.: Fortschr. Röntgenstr., 83 (1955), S. 147. — 38. Szego, L.: Dermatologica (Basel), 119 (1959), S. 45—57. — 39. Tietz, H.: Z. Orthop., 92 (1960), S. 295. — 40. Vollmar, J.: Ergebn. Chir. Orthop., 42 (1958), S. 242—277. — 41. Weber, F. P.: Brit. J. Dermat. (1907), S. 231. — 42. Weber, F. P.: Brit. J. Child. Dis., 15 (1918), S. 13. — 43. Wellens, W. et Fivet, H.: Arch. belge. Dermat. Syph., 15 (1959), S. 339. — 44. Zezschwitz, von, K. A.: Hautarzt, 9 (1958), S. 324.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. A. Gebauer, I. Med. Univ.-Klinik, u. Dr. med. E. Schneider, Univ.-Röntgeninstitut, Frankfurt a. M., Ludwig-Rehn-Str. 14.

DK 616-007.61-031.85

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Professor Dr. med. *E. Wollheim*)

Nil nocere!: Herz- und Kreislaufmittel*)

von E. WOLLHEIM

Zusammenfassung: Unter dem Gesichtspunkt des „nil nocere" werden die Indikationen für die Anwendung und Dosierung einiger Herz- und Kreislaufmittel besprochen.

1. Der kardinale Effekt der Digitalisglykoside auf das Herz, die positiv inotrope Wirkung, das heißt eine vermehrte mechanische Leistung des Herzens bei unverändertem Energieverbrauch, ist nur beim insuffizienten Herzen nachweisbar. Die kardinale periphere Wirkung der Digitalisglykoside, die Verkleinerung der aktiven Blutmenge, wird beim suffizienten wie beim insuffizienten Herzen beobachtet. Die Anwendung von Digitalisglykosiden ist nur bei insuffizienten Herzen angebracht. Für die akute und chronische Digitalisierung wird das lang haftende Digitoxin oder ein Gemisch der Glykoside der Digitalis purpurea bevorzugt. Die Dosierung ist individuell so zu wählen, daß toxische Effekte auf das Herz oder andere Organe nicht vor Erreichung der für die Kompensation notwendigen allgemeinen hämodynamischen Wirkungen eintreten. Bei schwer anatomisch geschädigten Herzen und beim Altersherz sind an Stelle der Digitalis purpurea in manchen Fällen Präparate der Digitalis lanata mit kürzerer Haftfähigkeit, z. B. Digitoxin, oder die Glykoside der Szilla vorzuziehen. Strophanthin wird nur für ganz akute Insuffizienzzustände bei relativ wenig anatomisch veränderten Herzen für angebracht gehalten.

2. Die Diuretika sollen auch bei schwersten Ödemen erst nach vorhergehender ein- bis dreitägiger Digitalisierung angewendet werden. Als unerwünschte Nebenwirkungen sind Anstiege des Rest-N und Hypokaliämien zu vermeiden. Letzteren kann durch gleichzeitige Verabreichung von Kaliumzitrat, Kaliumlaktat oder Kalinor vorgebeugt werden.

3. Morphin und seine Derivate sind bei anfallsweiser abendlicher Dyspnoe und bei Asthma cardiale indiziert, bei Cor pulmonale wegen der Herabsetzung der Empfindlichkeit des Atemzentrums strengstens kontraindiziert. Auch bei Myokardinfarkt ist Dolantin, Polamidon oder Novalgin zur Schmerzbekämpfung vorzuziehen.

4. O_2-Atmung kann bei arterieller Zyanose nützlich sein. Bei Kohlensäureüberladung der Zentren, die beim Cor pulmonale häufig ist, kann sie aber zentral lebensbedrohlich werden. Auch bei der respiratorisch bedingten Azidose ist sie abzulehnen.

5. Die Anwendung der Antihypertonika soll erst erfolgen, wenn essentielle Hypertonien über das langdauernde Latenzstadium hinausgekommen sind und die alleinige diätetische Behandlung mit Beschränkung der Natriumzufuhr nicht mehr ausreicht. Als mildeste Mittel sind die Rauwolfiapräparate zu wählen, erst bei schweren Fällen Kombination der Rauwolfiapräparate mit Saluretizis. Die Anwendung der Ganglienblocker wie der sympathikus-

*) Auf Wunsch der Schriftleitung.

blockierenden Mittel ist auf die schwersten Fälle zu beschränken.

6. Bei Senkung des arteriellen Blutdrucks ist zu analysieren, ob eine zugrunde liegende Herzinsuffizienz durch Digitalis zu behandeln ist, ob eine Hypovolämie (Schocksyndrom) eine Auffüllung des Kreislaufs durch Blutersatztherapie notwendig macht oder ob peripher angreifende Sympathikomimetika, evtl. Noradrenalin, oder Hypertensin angebracht sind.

Bei der Lungenembolie wird vor allem auf die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit durch Morphin oder Morphinderivate, durch Novocain, Melcain oder Panthesin-Hydergin Wert gelegt.

7. Die Antikoagulantienbehandlung ist mit Ausnahme der bekannten Kontraindikationen (Störung des Blutgerinnungssystems, schwere Leberkrankheiten, hohes Alter oder exzessiv hoher Blutdruck) für alle Fälle von Myokardinfarkt indiziert und unter entsprechender Kontrolle als long-term-Behandlung fortzusetzen.

8. Für die allgemeine Therapie wird auf die Erleichterung der Dyspnoe durch Verkleinerung des Blutvolumens im Sitzen und auf den Wert der Diätetik hingewiesen.

Summary: "Nil nocere": Cardiac and Circulatory Drugs. Indications and dosage of several cardiac and circulatory drugs are discussed from the point of view of "nil nocere."

1. The cardinal effect of digitalis glycosides on the heart, the positive inotropic effect, that is to say an increased mechanical performance of the heart during unchanged energy consumption, can be demonstrated only in the insufficient heart. The cardinal peripheric effect of digitalis glycosides, the diminution of the active quantity of blood is observed in the sufficient and in the insufficient heart. Digitalis glycosides are indicated only in the insufficient heart. For acute and chronic digitalisation preference is given to Digitoxin with its prolonged action or to a mixture of glycosides of Digitalis purpurea. The dosage should be determined individually in such a manner that toxic effects on the heart or other organs do not occur before the onset of the general haemodynamic effects necessary for compensation. In some cases of anatomically seriously damaged hearts or senile hearts, instead of Digitalis purpurea preparations of Digitalis lanata with shorter adhesion, e. g. Digitoxin or the glycosides of scilla should be preferred. The author is of the opinion that strophantin is indicated only in very acute conditions of insufficiency in anatomically only slightly changed hearts.

2. Even in the most serious oedema diuretics should only be used after previous digitalisation for a period of one to three days. Undesired side effects such as rises in the N-residue and hypopotassaemia should be avoided. The latter can be prevented by simultaneous administration of potassium citrate, potassium lactate or "Kalinor."

3. Morphine and its derivatives are indicated in nightly dyspnoeal fits and in cardiac asthma, but are strictly contraindicated in cor pulmonale due to the reduction of sensibility of the respiratory centre. Also in myocardial infarction Dolantin, Polamidon or Novalgin should be preferred for relief of pain.

4. Breathing of oxygen can be useful in arterial cyanosis. If the centres are overloaded with carbon dioxide, which frequently occurs in cor pulmonale, it may, however, become a central danger for life. It is also contraindicated in acidosis due to respiratory causes.

5. Antihypertensive drugs should only be used if essential hypertension has exceeded the longlasting stage of latency and if the exclusively dietetic treatment with restricted sodium supply proves insufficient. Rauwolfia drugs, being the mildest, should be selected here, and only in very severe cases Rauwolfia preparations should be combined with saluretics. Administration of ganglion blockers such as sympathicus blocking drugs should be restricted to the serious cases.

6. In cases of decrease of the arterial blood pressure analysis should be made whether a basic cardial insufficiency should be treated with digitalis, or whether a hypovolaemia (shock syndrome) necessitates blood substitution, or whether peripherically acting sympathicomimetics, e. g. Noradrenalin or Hypertensin are indicated.

In lung emboly emphasis is laid most of all on the reduction of the excitability of reflexes by morphine or its derivatives, by Novocain, Melcain or Pathesin-Hydergin.

7. Treatment with anticoagulants is indicated — with the exception of the well-known contraindications — (disorders of the blood coagulation system, severe hepatic diseases, advanced age or excessively high blood pressure) in all cases of myocardial infarction and should be continued with adequate controls as long-term treatment.

8. For general therapy the alleviation of dyspnoea by diminution of the blood volume in the sitting position and the value of dietetics is pointed out.

Résumé: « Nil nocere! » : Remèdes cardio-vasculaires. Sous l'angle du « nil nocere » l'auteur discute les indications pour l'application et la posologie de quelques remèdes cardio-vasculaires.

1° L'effet cardinal des glucosides digitaliques sur le cœur, l'action inotrope positive, c'est-à-dire une activité mécanique accrue du cœur lors d'une consommation d'énergie inchangée, ne peut être démontré que sur le cœur insuffisant. L'action périphérique cardinale des glucosides digitaliques, la réduction de la quantité active de sang, s'observe chez le cœur aussi bien suffisant qu'insuffisant. L'application de glucosides digitaliques n'est opportune que dans le cas du cœur insuffisant. Pour la digitalisation aiguë et chronique, la préférence est donnée à la digitoxine, qui se distingue par une longue adhérence, ou à un mélange des glucosides de la digitale pourprée. Il convient de choisir la posologie individuellement de telle sorte que des effets toxiques sur le cœur ou sur d'autres organes ne se manifestent pas avant d'avoir atteint les actions hémodynamiques générales, indispensables à la compensation. Dans le cas de cœurs présentant une grave lésion anatomique et dans le cas du cœur sénile, on donnera, au lieu de la digitale pourprée, la préférence, dans certains cas, aux produits de la digitale lanata, se distinguant par une plus brève adhérence, par exemple la digitoxine, ou aux glucosides de la scille. La strophantine n'est considérée comme opportune que dans le cas d'états d'insuffisance très aigus, le cœur ne présentant que relativement peu de modifications anatomiques.

2° Il convient de n'appliquer les diurétiques, même dans le cas d'œdèmes les plus graves, qu'après une digitalisation préalable de un à trois jours. En fait d'effets secondaires indésirables, on veillera à éviter des élévations de l'azote résiduel et des hypokaliémies. On obviera à ces dernières par l'administration simultanée de citrate de potassium, de lactate de potassium ou de Kalinor.

3° La morphine et ses dérivés sont indiqués dans le cas de dyspnée se produisant le soir sous forme d'accès et dans l'asthme cardiaque, par contre strictement contre-indiqués dans le Cor pulmonale à cause de la réduction de la sensibilité du centre respiratoire. De même dans l'infarctus myocardique, il conviendra de donner la préférence à la Dolantine, le Polamidon ou la Novalgine en vue de combattre les douleurs.

4° La respiration oxygénée peut être utile dans la cyanose artérielle. Dans le cas d'une sursaturation en acide carbonique des centres, fréquente dans le Cor pulmonale, elle peut cependant être centralement alarmante. De même, on la rejettera dans l'acidose d'origine respiratoire.

5° On s'adressera aux antihypertoniques seulement quand des hypertensions essentielles ont franchi le stade latent de longue durée et que le seul traitement diététique avec restriction de l'apport de sodium s'avère insuffisant. En fait de remèdes à action douce, on choisira les produits de Rauwolfia, et seulement dans des cas graves, l'association des produits de Rauwolfia avec des saluretiques. L'application des remèdes paraplégiques de même que des bloqueurs du sympathique doit être réservée aux cas les plus graves.

6° Dans le cas d'un abaissement de la pression artérielle, il convient d'analyser si une insuffisance cardiaque, se trouvant à l'origine, doit être traitée par la digitale, si une hypovolémie (syndrôme de choc) exige un réapprovisionnement de la circulation par une

thérapeutique à l'aide de succédanés du sang ou si des sympathomimétiques à voie d'agression périphérique, éventuellement la noradrénaline ou l'Hypertensine, s'imposent.

Dans l'embolie pulmonaire, on attache surtout de l'importance à l'abaissement de l'excitabilité réflexe par la morphine ou des dérivés de morphine, par la Novocaïne, la Melcaïne ou la Pathésine-Hydergine.

7° Le traitement aux anticoagulants est indiqué, à l'exception des contre-indications bien connues (perturbation du système de la coagulation sanguine, hépatopathies graves, âge avancé ou pression sanguine excessive) dans tous les cas d'infarctus myocardique et sous contrôle correspondant sous forme de traitement à long terme.

8° Pour la thérapeutique générale, l'auteur insiste sur le soulagement de la dyspnée par réduction du volume du sang en position assise et sur l'importance du régime diététique.

Jedes therapeutisch nützliche Pharmakon kann bei zu hoher Dosierung oder bei besonderer Empfindlichkeit des Patienten toxische Wirkungen auslösen. Ist der Abstand zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung groß, so ist die Gefahr einer solchen Überdosierung geringer. Manche unserer wirksamsten Therapeutika haben aber nur eine relativ geringe Differenz zwischen therapeutischer und toxischer Dosis, d. h. eine kleine therapeutische Breite. Bei derartigen Mitteln beobachtet man umgekehrt häufig eine aus verständlicher Vorsicht entstehende unterschwellige Dosierung und damit den Verlust jedes therapeutischen Effektes. Die Entwicklung immer neuer, zum Teil sehr potenter Medikamente hat auch bei der Behandlung der Herz- und Gefäßkrankheiten die Verantwortung des Arztes außerordentlich erhöht. Um den richtigen Weg zwischen der Skylla der Überdosierung und der Charybdis der unterschwelligen Dosierung zu vermeiden, scheint immer wieder die Besinnung auf die pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Medikamente unerläßlich. Daneben darf auch die wichtige Frage der richtigen Indikationsstellung nicht vergessen werden. Im folgenden sollen einige Hinweise zu diesen Problemen gegeben werden.

1. Digitalis und Digitaloide

Der wesentliche kardinale Effekt der Digitalisglykoside auf das Herz ist ihre positiv inotrope Wirkung, d. h. eine vermehrte mechanische Leistung des Herzens bei unverändertem Energieverbrauch. Diese Wirkung läßt sich aber nur bei insuffizienten Herzen nachweisen. Solange das Herz suffizient ist, bleiben Herzschlag- und Minutenvolumen unter Digitalis unverändert oder nehmen sogar ab. Der kardinale periphere Effekt der Digitalisglykoside besteht in einer Verkleinerung der aktiven Blutmenge. Diese Wirkung läßt sich beim suffizienten und beim insuffizienten Herzen in gleicher Weise zeigen (*Wollheim* 1931, 1950). Venendruck und Kreislaufszeit bleiben beim suffizienten Herzen unverändert. Bei Insuffizienz sinkt der Venendruck unter Digitalis, die Kreislaufszeit wird kürzer. Die Anwendung von Digitalisglykosiden ist daher nur im Stadium einer Herzinsuffizienz sinnvoll. Die rechtsventrikuläre Insuffizienz und die doppelseitige Insuffizienz sind am Krankenbett auch ohne spezielle Untersuchungsmethoden leicht erkennbar: die herznahen Venen sind stark gefüllt, der Venendruck ist erhöht, was auch unblutig leicht zu schätzen ist, indem man den Arm über die Herzhöhe erhebt und die Entleerung der subkutanen Venen beobachtet. Die Kreislaufzeit ist verlängert. Daneben sind die vielen anderen Zeichen kardialer Insuffizienz nachweisbar. Eine isolierte akute linksseitige Insuffizienz führt rasch zum Asthma cardiale und Lungenödem und stellt ebenfalls eine dringende Indikation für die Anwendung von Digitalisglykosiden dar. Daß in solchen Zuständen daneben häufig ein blutiger oder unblutiger Aderlaß (durch Anlegen von Staubinden an beiden Oberschenkeln) sowie Morphin oder Morphinderivate angebracht sind, ist bekannt. Eine chronische isolierte Linksinsuffizienz im eigentlichen Sinn ist aus hämodynamischen Gründen unmöglich, da sie in kürzester Zeit zur tödlichen Blutüberfüllung des Lungenkreislaufs führen würde. Dagegen gibt es Zustände latenter chronischer Linksinsuffizienz, z. B. bei den Mitralstenosen, bei denen bereits unter geringen Belastungen der Pulmonalarterien- und der Pulmonalkapillardruck ansteigen und somit schon eine kleine zusätzliche Arbeitsleistung eine akute Insuffizienz auslösen kann. Auch in diesen Zuständen ist eine Indikation für die Anwendung von Digitalisglykosiden gegeben. Dagegen ist es sinnlos, gesunde Herzen prophylaktisch mit Digitalis zu behandeln, etwa vor Belastungen oder Operationen oder nach Operationen oder Infekten. Auch bei den so häufigen Myokardinfarkten ist die Anwendung von Digitaliskörpern nur angebracht, wenn die Zeichen einer Herzinsuffizienz festgestellt werden können (vgl. *Wollheim, Wollheim* u. *Schneider*). Die Digitalisierung kann sogar zu einer Gefahr werden, da die Blutmengenverkleinerung durch die Digitaliskörper die Entstehung einer Gefäßinsuffizienz begünstigt. So empfiehlt sich beispielsweise auch bei Pneumonien, nicht in jedem Fall mit Digitalis zu behandeln, sondern nur bei solchen Patienten, die ein bereits vorher geschädigtes Herz, ein Cor hypertonicum, Cor pulmonale oder einen Klappenfehler, haben und damit durch die akute Erhöhung des Widerstandes im Lungenkreislauf unmittelbar in die Gefahr der Insuffizienz kommen.

Die negativ chronotrope Wirkung der Digitaliskörper ist nicht als Kardinalwirkung der Digitaliskörper anzusehen. Bei vollen Digitaliseffekten auf die entscheidenden hämodynamischen Größen, das Herzschlag- und Minutenvolumen, die aktive Blutmenge, die Kreislaufzeit und den Venendruck kann jeder Einfluß auf die Pulsfrequenz fehlen (vgl. *Wollheim*, 1950). Umgekehrt kann es zu einer starken Bradykardie kommen, lange bevor die notwendigen hämodynamischen Umstellungen im Kreislauf erreicht sind, die zur Kompensierung gehören. Letzteres ist besonders gefährlich und unerwünscht, da es zur vorzeitigen Reduzierung der Dosis oder sogar zum Abbruch der an sich noch notwendigen Therapie führt. Es ist im allgemeinen nicht richtig, den Effekt der Digitalisierung, wie es häufig geschieht, hauptsächlich nach dem Verhalten der Pulsfrequenz zu beurteilen. Dies ist nur sinnvoll bei Flimmerarrhythmie, wo die Überführung der tachykarden Form in die bradykarde regelmäßig mit einer Verbesserung der Kreislaufsituation, Verschwinden des Pulsdefizits und Anstieg des Herzschlag- und Minutenvolumens einhergeht. Bei eurhythmischen Herzinsuffizienzen ist der Erfolg der Therapie weit mehr nach dem Verhalten des Venendrucks, dem Verschwinden der Dyspnoe und der anderen Stauungsorgane zu beurteilen.

Das Problem adäquater Digitalisdosierung wurde bereits von *Withering* 1785 bei der Einführung dieses wertvollen Medikamentes in die Therapie richtig erkannt. Jedes insuffiziente Herz braucht eine individuelle optimale Dosis. Es ist daher gefährlich, zu eingehende Dosierungsschemata aufzustellen. Empfehlungen bestimmter Dosierungen sollten nur den Wert allgemeiner Richtlinien haben. Ein Rest wahrer ärztlicher Kunst hat sich in der Wahl der richtigen Dosis für den ein-

zelnen Kranken erhalten. Mit Recht hat daher bereits G. *v. Bergmann* empfohlen, daß zweckmäßigerweise jeder Arzt nur wenige Digitalispräparate anwendet, deren Wirkungsstärke ihm aus seiner eigenen Tätigkeit vertraut ist. In diesem Sinn ist es auch ein wirklicher Fortschritt, daß die in ihrer Wirkungsstärke oft unzuverlässigen galenischen Zubereitungen allgemein verschwunden sind und teils durch Reinglykoside mit gewichtsmäßiger genauer Definition oder durch fabrikmäßig hergestellte Extrakte mit zuverlässiger Wirkungstitrierung ersetzt sind.

Alle charakteristischen Digitaliswirkungen lassen sich sowohl mit den Glykosiden der Digitalis purpurea wie mit denen der lanata und mit Digitaloiden (Strophanthin und Scilla maritima) erzielen. Unterschiedlich ist die für eine volle Wirkung notwendige Glykosiddosis, die Geschwindigkeit, mit der der Effekt eintritt, die Haftfestigkeit der Glykoside im Myokard und damit die sogenannte Abklingquote, ferner die Resorptionsverluste, die bei peroraler oder rektaler Applikation eintreten. Bei der ungeheueren Fülle der auf dem Markt befindlichen Digitalispräparate wäre es unmöglich und auch hier nicht angebracht, im einzelnen Vergleiche anzustellen. Um den verschiedenen Bedürfnissen des kranken Herzens gerecht zu werden, braucht man eine kleine Anzahl von differenten Glykosidpräparaten. Aus der Digitalis purpurea wenden wir entweder das Reinglykosid Digitoxin oder einen Glyzerinauszug an, der die drei Glykoside etwa im gleichen Verhältnis wie in der natürlichen Droge enthält (Digipurat). Digitoxin ruft alle Glykosidwirkungen in potentester Form hervor. Bei intravenöser Gabe sind hämodynamische Effekte etwa nach 30 Minuten nachweisbar, wie *Zissler* in unserer Klinik feststellte. Seine Wirkungsdauer ist lange, die Kumulation dementsprechend stark. Unrichtig ist es, den Kumulationseffekt, d. h. die langdauernde Verankerung des Glykosids im Herzmuskel, als unerwünscht zu bezeichnen. Sie ist die Voraussetzung der notwendigen chronischen Wirkungen, muß aber bei der Dosierung berücksichtigt werden. Daher wird Digitoxin nur kurzfristig initial in hoher Dosis gegeben (0,4—0,6 mg). Man geht dann rasch auf die Erhaltungsdosis von 0,05—0,1 mg zurück. Ein weiterer Vorteil des Digitoxins ist seine ausgezeichnete Resorptionsfähigkeit bei peroraler Gabe. Schonender erfolgt die Digitalisierung bei Verabreichung eines Gemisches aus allen Purpureaglykosiden, wie sie im Digipurat vorliegt. Seine perorale Resorptionsquote ist ungünstiger als die des Digitoxins. Bei intravenöser Anwendung können die hämodynamischen Wirkungen ebenfalls nach 30—45 min konstatiert werden *(Zissler)*. Für chronische, insbesondere auch ambulante Anwendung ist es wegen geringerer Gefahr von Nebenwirkungen (Extrasystolie, Überleitungsstörung, Nausea) in manchen Fällen vorzuziehen; auch bei älteren, anatomisch lädierten Herzen erscheint die mildere Wirkung des Glykosidgemisches manchmal günstiger als die des Reinglykosids. Aus klinischen Gründen scheint sich ebenfalls zu ergeben, daß die anderen Glykoside der Digitalis purpurea gewisse vom Digitoxin abweichende nützliche Wirkungen haben.

Aus der Digitalis-lanata-Gruppe wird in unserer Klinik das Reinglykosid Digoxin, sowie manchmal das um ein Acetylglukose-Molekül reichere Lanatosid C angewendet. Der Wirkungseintritt ist bei Digoxin rascher als bei Digitoxin, seine Haftfähigkeit wesentlich geringer. Es nimmt damit eine Mittelstellung zwischen den Purpureaglykosiden und dem in Deutschland jahrzehntelang unseres Erachtens zu Unrecht favorisierten Strophanthin ein.

Strophanthin zeigt hämodynamische Wirkungen bereits 10—15 min nach seiner intravenösen Injektion. Es hat aber auch die kürzeste Wirkungsdauer. Damit ergibt sich bei schweren Insuffizienzen die Notwendigkeit mindestens zweimal täglicher intravenöser Injektionen, da es peroral praktisch unwirksam ist. Seine rasche vehemente Wirkung erscheint häufig unerwünscht, nicht nur bei Mitralstenosen. Wir beschränken die Anwendung von Strophanthin auf wenige ganz akute Insuffizienzzustände bei relativ wenig anatomisch geschädigten Herzen. Mengen von $^1/_8$ mg, wie sie häufig angewendet werden, liegen nur wenig über der minimalen wirksamen Dosis.

Herzen, die durch wiederholte Infarkte oder sklerotische Schwielen schwer geschädigt sind (Cor arteriosclerotic um), besonders auch Patienten mit verschiedenen Schenkelblocktypen, lassen oft eine Empfindlichkeit gegen Digitalis purpurea und lanata erkennen. Wird Strophanthin in solchen Fällen in therapeutisch wirksamen Dosen angewendet, so besteht die Gefahr eines akuten Herztodes, der zwar bei der heutigen vorsichtigen Dosierung weit seltener geworden ist als in den ersten 10 Jahren der Strophanthintherapie. Gerade aber an solchen Patienten mit schwerer Insuffizienz kann man zeigen, wie kurzdauernd der Strophanthineffekt ist. In diesen Fällen bewährt sich oft ein Gemisch aus dem Glykosid A und B der Scilla maritima, das Scillaren, das intravenös in Dosen von etwa $^1/_4$ mg angewendet werden kann. Peroral hat Scillaren eine wesentlich geringere Resorptionsquote als Digitoxin oder Digoxin.

Die Frage der zweckmäßigsten Dosierung der Digitalispräparate ist im Laufe der letzten 50 Jahre sehr verschieden beurteilt worden. Uns scheint weder die auf *Eggleston* (1915) zurückgehende sogenannte maximale Sättigungsdosis, bei der versucht wird, schon in 24 Stunden einen vollen therapeutischen Effekt durch große Dosen von Digitalis zu erreichen, noch die früher vielfach in Deutschland angewendete sehr niedrige Dosierung von etwa 0,2—0,3 g titrierter Digitalisblätter als Anfangsdosis richtig zu sein. Selbstverständlich wird sich die Wahl der Dosis weitgehend nach dem individuellen Fall und nach dem tatsächlich gewählten Präparat zu richten haben. Bei schweren Insuffizienzen sollte man aber mit 0,5—0,6 mg Digitoxin oder 0,5—0,6 g Digipurat anfangen und dann auf kleinere Erhaltungsdosen zurückgehen, wie bereits oben gesagt. Unter allen Umständen muß man zu vermeiden suchen, etwa durch über eine lange Zeit verzettelte kleine Dosen oder aber durch zu hohe Anfangsdosen unmittelbar toxische kardiale Effekte hervorzurufen, ehe die erwünschte Kompensation oder Verbesserung der hämodynamischen Situation eingetreten ist.

Extrasystolen werden mit Recht unter Digitalisierung als erstes Zeichen der Intoxikation gewertet. Man muß aber wissen, daß im Stadium der Insuffizienz bereits vorhandene Extrasystolen kein Hindernis für eine Digitalisierung darstellen, unter Umständen sogar unter der Digitalisbehandlung verschwinden können. Ebenso kann bei schwerer Insuffizienz, auch bei einem Herzblock, die Indikation für eine Digitalisierung gegeben sein. Allerdings sollte diese Therapie besser nur unter klinischer Kontrolle durchgeführt werden.

Eine früher nicht ausreichend berücksichtigte Voraussetzung der gewünschten Digitaliswirkung ist der Kaliumgehalt an den Membranen der Herzmuskelzelle bzw. ein bestimmter extra- und intrazellulärer Kaliumgradient. Hypokaliämien, die etwa durch Diuretika (siehe weiter unten) hervorgerufen

sein können, führen bei gleichzeitiger Digitalisierung frühzeitig zu Extrasystolien und beeinträchtigen die Digitaliseffekte. Liegt Grund zur Annahme einer Hypokaliämie vor, so kann der Digitaliseffekt durch perorale Verabreichung von Kalium citricum (2—3 g) Kaliumlaktat oder durch Kalinor (je Tabl. 1,56 g K = 40 mäq K^+) wiederhergestellt werden.

Bei chronischer Digitalisierung sollte selbst bei bester Einstellung eine ärztliche Kontrolle mindestens alle 10—14 Tage erfolgen.

2. Diuretika

Als nicht immer beachtete Regel sollte gelten, daß auch bei schweren Ödemen Diuretika erst angewendet werden, wenn nach vorhergehender 1—3tägiger Digitalisierung die hämodynamische Situation verbessert ist. Die uns zur Verfügung stehenden potenten Diuretika greifen sämtlich am Fermentmechanismus des tubulären Apparates der Nieren an (vgl. *Heß* [1959]). Dies gilt in gleicher Weise für die quecksilberhaltigen Diuretika Salyrgan und Rediralt, für den Karboanhydrasehemmer Diamox wie für die sogenannten Saluretika Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Hygroton u. a. Sie können daher bei Nieren, die in ihrem tubulären Apparat bereits vorher geschädigt sind, zu Nebenwirkungen führen: Anstieg des Rest-N, unter Umständen Hypokaliämien, bei zu massiver Dosierung und zu häufiger Gabe möglicherweise bis zu einer schweren tubulär bedingten Urämie. Ob auch bei normalen Nieren Nebenerscheinungen auftreten können, ist noch unklar. Bei 20 Nierengesunden, die in unserer Klinik untersucht wurden, fand sich keine Veränderung der Phenolrotausscheidung nach einmaliger Verabreichung von 2000 mg Chlotride, 250 mg Diamox oder 100 mg Esidrix (Dissertation von *Scholz*). Vor und während der Anwendung der Diuretika sollte, wenn möglich, die Nierenfunktion geprüft werden (Rest-N-Bestimmung, mindestens Harnuntersuchung auf Eiweiß und Sediment, Bestimmung der Konzentrationsfähigkeit). Die früher bei intramuskulärer Anwendung der quecksilberhaltigen Diuretika beobachteten toxischen Effekte auf den Magen-Darm-Kanal sind bei intravenöser Applikation fast vollkommen verschwunden. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen der oben genannten Art ergibt sich aus einer Zusammenstellung aus unserer Klinik, die allerdings nur für gewisse Präparate eine ungefähre Orientierung ermöglicht. So sahen wir nach Oxo-sulfamyl-chlor-phenyl-hydroxy-isoindolin (Hygroton) unter 15 Fällen 3 Hypokaliämien und 1 Rest-N-Erhöhung, nach Hydrochlorothiazid (Esidrix) unter 78 Fällen in 2 eine Rest-N-Erhöhung und 11mal Hypokaliämien. Nach dem Kombinationspräparat Adelphan-Esidrix, das neben Hydrochlorothiazid Serpasil und Nepresol enthält, fanden wir unter 76 Fällen 4mal eine Rest-N-Erhöhung. Unter 13 Fällen, die das neue Diuretikum Trichlormethiazid (Esmarin) erhielten, wurden 1mal eine Rest-N-Erhöhung und 2 Hypokaliämien beobachtet. Werden diese Nebenwirkungen rechtzeitig erkannt, so können sie durch entsprechende Diät bzw. Kaliumverabreichung rasch beseitigt werden. Für die Feststellung der Hypokaliämie erweist sich die wiederholte Kontrolle des Elektrokardiogramms als nützlich, da mit Absinken des Kaliumgehaltes im Herzmuskel charakteristische Veränderungen auftreten, verlängerte Q-T-Strecke und vorzeitiger Einfall des 2. Herztons, wie es von *Hegglin* beschrieben wurde. Erst länger dauernde und schwere Hypokaliämien führen auch zu der klinisch eindrucksvollen Hypodynamie, die der Patient subjektiv sehr stark empfindet. Sie treten besonders bei lang dauernder Behandlung mit Saluretizis auf. Unter 104 Hypokaliämien der letzten Jahre, die in unserer Klinik beobachtet wurden, waren 26 einwandfrei medikamentös ausgelöst, wobei allerdings 6 Fälle auf die Anwendung von Cortisonderivaten zurückzuführen waren. Immerhin sollte die wiederholte und länger andauernde Anwendung von Saluretizis nur unter ärztlicher Kontrolle und eventuell unter gleichzeitiger Verabreichung von 3 g Kalium citricum oder Kalinor bzw. unter einer kaliumreichen Diät (Fruchtsäfte, Bananen, Reis) erfolgen. Kalium sollte möglichst peroral verabreicht werden, da die i.v. Anwendung zu gefährlichen Konzentrationsschwankungen am Herzmuskel führen kann. Die i.v. Tropfinfusion ist daher nur bei bewußtlosen Patienten angebracht.

In diesem Zusammenhang muß im Hinblick auf den Wasserhaushalt der Herzkranken auch darauf hingewiesen werden, daß die Phenobutazone und Pyrazolone, die vielfach bei rheumatischen Endomyokarditiden angewendet werden, zur Wasserretention mit Erhöhung der Plasmamenge führen (vgl. *Heidland, Schneider* u. *Klütsch*). Sie sollten daher stets nur bei gleichzeitiger starker Einschränkung der Natriumzufuhr verabreicht werden.

3. Morphin und seine Derivate

Zustände abendlicher anfallsweiser Dyspnoe, die bis zum Asthma cardiale sich steigern können und besonders bei linksbelasteten Herzen (Hypertonie im großen Kreislauf, Aorteninsuffizienz) auftreten, lassen sich bekanntlich durch Verabreichung von 0,1—0,2 g Morphin oder einer entsprechenden Menge eines Morphinderivates, wie Dilaudid (geringere Nausea, weniger obstipierend), gut beeinflussen. Andererseits darf nicht vergessen werden, daß z. B. beim Cor pulmonale strengste Kontraindikation gegen die Anwendung von Morphin besteht, da die Herabsetzung der Empfindlichkeit des Atemzentrums in solchen Fällen lebensgefährlich sein kann. Auch beim Myokardinfarkt vermeiden wir nach Möglichkeit Morphin und seine Derivate und wenden statt dessen lieber Polamidon, Dolantin oder Novalgin an, da auch hier die Reflexerregbarkeit nicht herabgesetzt werden sollte und periphere Kreislaufwirkungen des Morphins (Verkleinerung der Blutmenge) zusätzlich eine Kontraindikation darstellen. *(Schluß folgt)*

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. E. Wollheim, Würzburg, Med. Univ.-Klinik, Luitpoldkrankenhaus.

DK 615.71 - 035

Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Stadt Augsburg (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. *G. Stötter*)

Diabetes mellitus

Neuere Gesichtspunkte und moderne Therapie

von G. STÖTTER

(1. Fortsetzung)

Zur **Behandlung der Zuckerkrankheit** stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Diätetische Behandlung allein,
2. Behandlung mit Diät und Insulin,
3. Behandlung mit Diät und Sulfonylharnstoffen (SH),
4. Sonstige Methoden.

Insulinbehandlung

Für die Insulinbehandlung stehen heute verschieden lang wirkende Insuline zur Verfügung. Bei einer schweren Stoffwechselentgleisung im präkomatösen Zustand und im Koma kommt ausschließlich die Anwendung von Alt-Insulin in Frage, welches sowohl i. v. als auch s. c. (und i. m.) in ein- bis zweistündlichem Abstand unter Kontrolle des Blutzuckers verabfolgt wird. Vor Operationen ist meist eine Umstellung auf Alt-Insulin zweckmäßig, um sich der häufig nach einer Operation notwendigen Nahrungskarenz, die durch i. v. Infusionen von Zucker überbrückt werden kann, und der oft zusätzlich auftretenden Stoffwechselverschlechterung elastisch anzupassen.

Alt-Insulin hat eine Wirkungsdauer von 6—8 Std.; nach 1—2 Std. ist der maximale Wirkspiegel erreicht. In der Alt-Insulin-Ära gelang es häufig, insulinbedürftige, mittelschwere Diabetiker mit einer morgendlichen Insulininjektion einzustellen, womit versucht wurde, die Mehrbelastung des Kohlenhydratstoffwechsels während der Zeit der Nahrungsaufnahme von morgens bis mittags abzudecken. Die Regulation des KH-Stoffwechsels in den späten Nachmittags-, Abend- und Nachtstunden erfolgt in diesen Fällen durch den verbliebenen Rest an Sekretion von eigenem Insulin.

Bei schweren Fällen mußten 3 Injektionen Alt-Insulin und bei manchen sogar eine vierte Nachtinjektion vorübergehend oder dauernd verabfolgt werden. — Die Einführung der **Depot-Präparate** hat die Insulin-Behandlung wesentlich erleichtert, so daß heute eine Einstellung mit mehr als zwei Injektionen täglich eine Ausnahme darstellt.

Vergleicht man die Wirkung eines langwirkenden Insulins mit verschiedenen Zumischungen von Alt-Insulin, dann zeigt sich, daß die Anwendungsbreite sehr lang wirkender Insuline, insbesondere in kleiner Dosierung beschränkt ist: Die Hoffnungen, mit solchen Mischungen die Insulinbehandlung auf eine Injektion alle 3—4 Tage zu beschränken, haben sich nicht erfüllt! Nur wenige Zuckerkranke lassen sich bei täglicher Injektion mit langwirkenden Depotpräparaten besser als mit kürzer wirkenden einstellen. Die Abb. 6 gibt einen Überblick über Wirkungseintritt, maximale Wirkung und Wirkungsdauer verschiedener häufiger verwendeter Insuline.

Die **kurzwirkenden Verzögerungsinsuline** der Gruppe II eignen sich besonders für die zweimalige Injektionsbehandlung, die der Gruppe III für eine einmalige morgendliche Injektion.

Von den Insulinen der Gruppe II sollen im allgemeinen nicht mehr als 40 E in einer Injektion morgens verabfolgt werden. Dekompensiert ein Zuckerkranker bei der Einstellung auf eine Injektion, empfiehlt es sich, die Urinausscheidung — getrennt nach Tag- und Nachtportionen — zu untersuchen. Liegt während mehrerer Versuchstage die Hauptausscheidung in der Tagmenge, evtl. sogar in den Vormittagsstunden, wird deutlich, daß die Initialwirkung des Insulins zu gering ist. Liegt die Hauptausscheidung dagegen in den Abend- bzw. Nachtstunden, erweist sich die Insulin-Wirkung als zu kurz. Initialwirkung und Wirkungsdauer kann durch Erhöhung der Dosis geändert werden.

Bei harnzuckerfreier Einstellung ist besonders auf **Hypoglykämien** zu achten, die bei zu rascher Initialwirkung in den Vormittagsstunden, insbesondere nach Arbeitsbelastung und bei zu langer Wirkung in der Nacht, auftreten können. Die nächtliche Hypoglykämie wirkt sich besonders un-

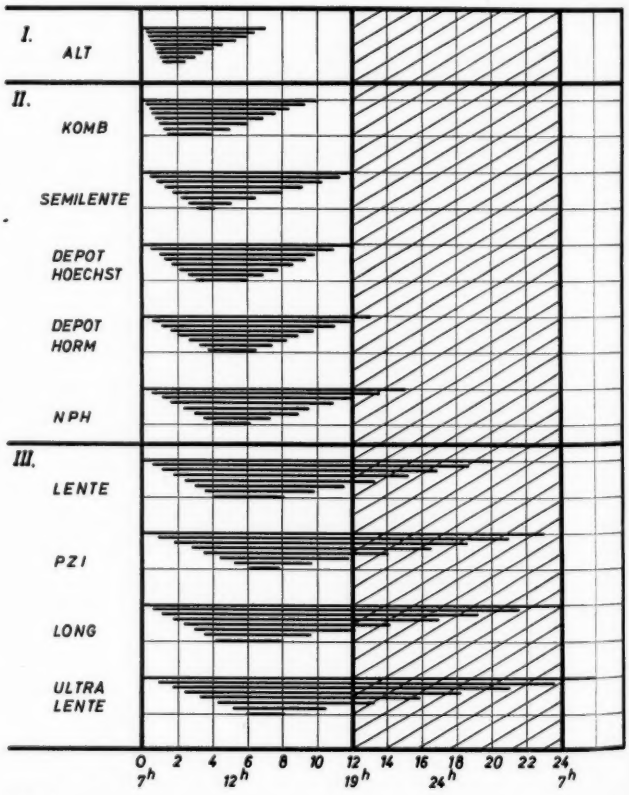


Abb. 6

günstig aus, da sie vom Kranken nicht erkannt wird und von gefährlich langer Dauer sein kann. Bei guter aglykosurischer Einstellung ist es daher zweckmäßig, um nächtlichen Hypoglykämien vorzubeugen, kurze Zeit vor dem Schlafengehen noch eine geringe Menge langsam resorbierbarer Kohlenhydrate (z. B. Knäckebrot mit etwas Butter, Butterkeks) zu verabfolgen. Bei besonders hypoglykämiegefährdeten Diabetikern soll bei der Einstellung eine kleine Sicherheitsglykosurie (20 g pro Tag) belassen werden.

Erweist sich auch die Erhöhung der Dosis eines der kurzwirkenden Depot-Insuline der Gruppe II als nicht ausreichend, d. h. wird die Zuckerausscheidung am Tag zwar verringert, bleibt aber eine größere Ausscheidung während der Nacht bestehen, kann man versuchen, durch Beschränkung der Kohlenhydratmenge am Abend einen Ausgleich herbeizuführen. Wird damit keine Besserung der Stoffwechsellage erzielt, ist der Versuch mit einem **länger wirkenden Insulin** der Gruppe III in einer höheren einmaligen Dosis angezeigt. Dieser Versuch ist erfahrungsgemäß nicht immer von entsprechendem Erfolg begleitet.

Um auf lange Sicht eine stabile Einstellung zu erreichen, ist es meist zweckmäßiger, auf 2 Injektionen der kürzer wirkenden Depot-Insuline der Gruppe II, morgens und vor dem Abendessen, überzugehen. In diesem Fall ist auch die Diätetik wesentlich einfacher, da eine vom Pat. oft gewünschte oder beim Arbeitenden notwendige größere Abendmahlzeit mit mehr Kohlenhydraten möglich ist. Gelingt es mit 2 Injektionen eines Depot-Präparates der Gruppe II nicht, den Stoffwechsel zu regulieren, ist ein Versuch mit morgens Komb-Insulin und abends Depot-Insulin oder morgens Depot-Insulin und abends Komb-Insulin angezeigt. Die Umstellung von Depot-Insulin auf Komb-Insulin erfolgt im Verhältnis 1:1. — Die Einzelinjektion auf über 40 E zu steigern ist meist zwecklos. Wird mit dieser Methode keine Kompensation erreicht, sind individuelle Mischinjektionen von Alt- und Depot-Insulin erforderlich.

Die Auswahl des richtigen Insulins oder das Mischen von Alt- und Depot-Insulin bedarf einer genauen klinischen Beobachtung der Stoffwechsellage für die Dauer von 1—2 Wochen. Nur unter laufender Kontrolle der fraktionierten Harnzuckerausscheidung und des Blutzuckertagesprofils ist eine optimale Einstellung möglich.

Ist der Stoffwechsel bei einem Zuckerkranken völlig entgleist (hohe Zuckerausscheidung, dabei Auftreten von Hypoglykämien oder sogar Azidose), empfiehlt sich eine **klinische Neueinstellung** mit Alt-Insulin. Dabei kann nach folgendem Schema vorgegangen werden:

Tabelle 2
Schema 1: Einstellung auf eine Depotinsulininjektion

Zeit:	6^{30}	10^{00}	12^{30}	18^{30}	(| = 12 g KH)
KH:	|||	||	|||	|||	11 Zulagen = 132 g KH
Insulin:	6^h	12^h	18^h	24^h	
Stufe I	20	12	20	12	IE Altinsulin
Stufe II	20	12	20	—	„
Stufe III	20	12	16	—	„
Stufe IV	20	12	12	—	„
Stufe V	[40]				□ = Depotinsulin

Bei schwerer Dekompensation soll mit Stufe I, d. h. mit insgesamt 4 Injektionen (einschließlich einer Nachtinjektion), begonnen werden. Die Harnzuckerausscheidungen, unterteilt von Spritze zu Spritze, zeigen in den nächsten Tagen, wie die Insulinierung zu ändern ist (entsprechende Steigerung bzw. Abbau). Als Regel gilt, eine Injektion von Alt-Insulin nicht größer als 28 E zu bemessen. Meist tritt bei dem gegebenen Schema nach wenigen Tagen eine Besserung der Stoffwechsellage, evtl. sogar mit Aglykosurie, ein. Dann wird auf Stufe II umgestellt und die Nachtinjektion eingespart. — In leichteren Fällen wird von vornherein mit Stufe II begonnen. Das Schema zeigt, wie weiter auf eine Depot-Insulin-Injektion umgestellt werden kann. Die Zusammenziehung in eine Spritze Depot-Insulin soll jedoch nicht vorgenommen werden, bevor die Gesamtinsulin-Menge wie in Stufe IV auf 44 E reduziert ist. — Den Versuch, auf eine Depot-Insulin-Injektion einzustellen, sollte man unterlassen:

1. bei einem Zuckerkranken, der zur Dauereinstellung von vornherein einen wesentlich höheren Insulinbedarf als 40 E hat;
2. bei einem Zuckerkranken, bei dem sich nach Schema I bereits nach Weglassen der Nachtinjektion, also auf Stufe II, die Insulinmengen nicht auf 20 — 12 — 20 E reduzieren lassen.

In diesem Falle ist nach Schema 2, Stufe II, zu verfahren. In Fortsetzung werden in Stufe III zwei gleich große Mengen Depot-Insulin gewählt. Bei guter Einstellung kann in Stufe IV ein langsamer Abbau des Depot-Insulin am Abend, z. B. bis auf 16 E, vorgenommen werden. Durch Zusammenziehung der Morgen- und Abendinjektion ist evtl. eine Einstellung auf eine Injektion möglich. Mißglückt dieser Versuch, muß auf Stufe III oder IV zurückgeschaltet werden.

Tabelle 3
Schema 2: Einstellung auf zwei Depotinsulininjektionen

Zeit:	6^{30}	10^{00}	12^{30}	18^{30}	(| = 12 g KH)
KH:	||||	||	|||	||||	13 Zulagen = 156 g KH
Insulin:	6 h	12 h	18 h	24 h	
Stufe I	20	12	20	12	IE Altinsulin
Stufe II	20	12	[32]		
Stufe III	[32]		[32]		
Stufe IV	[32]		[28]		□ = Depotinsulin

Die Insulin-Wirkung ist beim Zuckerkranken individuell verschieden. Sie hängt von der Dosishöhe, der diabetischen Stoffwechsellage und der individuellen Ansprechbarkeit ab. Die stärkste Insulin-Wirkung ist bei Blutzuckerwerten zwischen 160 und 220 mg% zu erwarten. Die Angabe, daß man für 2 g ausgeschiedenen Zucker 1 I. E. verabfolgen soll, stellt eine Faustregel dar, die eine Orientierung über den derzeitigen Insulinbedarf erlaubt. Häufig erfolgt nach guter Einstellung eine wesentliche Erholung der verbleibenden Eigenregulation. So ist zu erklären, daß oft hohe Insulin-Mengen, die zu Beginn notwendig waren, vermindert werden können.

Es empfiehlt sich, nicht mehr als 4 E alle 4 Tage abzubauen. Treten leichte Hypoglykämien auf, hat jedoch die Reduktion schneller (mit 8—12 E) zu erfolgen. Baut man Insulin zu rasch ab, steigen die Harnzuckerausscheidungen an. Nach der Umstellung von Alt- auf Depot-Insulin muß man mit weiteren Änderungen einige Tage warten, bis mit dem neuen Insulin die Stoffwechselbalance eingespielt ist.

Erfahrungsgemäß wirkt bei älteren Leuten die einmalige morgendliche Injektion von langwirkenden Depot-Insulinen (Gruppe III) schlechter als die einmalige Injektion eines kurzwirkenden Depot- oder sogar Alt-Insulin (Gruppe II und I). Dies beruht m. E. auf dem verzögerten Wirkungseintritt der langwirkenden Insuline. Besonders Alt- oder Komb-Insulin bewirken schon in kurzer Zeit eine stärkere Blutzuckersenkung und schaffen eine wesentlich bessere Voraussetzung für die Wirkung des noch vorhandenen Eigeninsulins. Reicht die Einstellung eines älteren Diabetikers mit

einem langwirkenden Depotpräparat (Gruppe III) nicht mehr aus, ist der Versuch mit einem kürzer wirkenden Depot-Insulin bei gleicher Einheitenzahl angezeigt (Gruppe II).

Insulinrestizenz

Praktisch alle insulinbehandelten Patienten entwickeln zirkulierende, insulinneutralisierende Antikörper gegen das verabfolgte Fremdinsulin. Die Plasmakonzentration ist aber im allgemeinen so niedrig, daß die vermehrte Antikörperbildung für die Insulinbehandlung bedeutungslos ist und nur selten wird ein so hoher Antikörperspiegel erreicht, daß eine wirksame Insulinbehandlung unmöglich wird oder eine Insulinallergie auftritt. Insulin wird an den Antikörper komplex gebunden und kann wieder dissoziieren und somit teilweise wirksam werden, während der überwiegende Teil abgebaut wird ohne eine Stoffwechselwirkung zu entfalten. Beträgt der tgl. Insulinbedarf mehr als 200 Einheiten, so spricht man von einer Insulinresistenz. Bei einem Bedarf von mehr als 100 Einheiten tgl. kann ein vermindertes Ansprechen auf Insulin angenommen werden. Es gibt aber Patienten, die ohne vorhergehende Insulinbehandlung ebenfalls einen überhöhten Insulinbedarf haben. Falls nicht von vornherein Sonderformen des Diabetes wie Akromegalie-Diabetes oder *Cushing*-Diabetes vorliegen, bei denen der Insulinmehrbedarf durch die hormonalen Störungen erklärt werden kann, ist hierfür die Ursache noch völlig unklar. Während man bei insulinneutralisierenden Antikörpern häufig mit einer zusätzlichen Cortisolbehandlung Erfolg haben kann, wird man in anderen Fällen versuchen, mit einer kombinierten Behandlung von Insulin und SH oder mit Biguaniden eine möglichst gute Einstellung zu erzielen.

Nebenwirkungen der Insulinbehandlung

Lokale, chemisch oder allergisch bedingte Reizerscheinungen sind meist durch einen Wechsel der Insulin-Art zu beheben. Nach langdauernder Insulinierung kann es an Stellen der Insulin-Injektionen zum **Fettschwund** (Lipodystrophie) oder auch zum Insulin-Lipom kommen. Hierbei handelt es sich lediglich um kosmetische Nachteile. Durch Zusatz kleiner Mengen Novocain® kann man das Auftreten der Dystrophie meist vermeiden. Ein Rückgang der Lipodystrophie nach Injektionen in die tiefste Stelle des Fettschwundes wurde beobachtet.

Als wichtigste Komplikation ist die **Hypoglykämie** als Folge einer Überdosierung anzusehen. Leichte hypoglykämische Erscheinungen äußern sich in Schwitzen, Zittern, Heißhunger, Benommenheit und Herzklopfen. Durch sofortige Zufuhr von geringen Kohlenhydratmengen oder Vorverlegung einer Mahlzeit gehen diese Erscheinungen meist rasch zurück. Wird, wie oben erwähnt, etwas Insulin abgebaut, treten diese Erscheinungen nicht mehr auf. Versäumt jedoch der Pat. rechtzeitig KH zu sich zu nehmen, kann sich ein schweres hypoglykämisches Koma mit Taumeln, starken psychomotorischen Erregungszuständen, Hirnrindenkrämpfen und Bewußtlosigkeit entwickeln. Seltener treten Stenokardien, Herzinfarkte, depressive Verstimmungen, flüchtige Paresen und apoplektische Insulte auf. Nach einer sofortigen i. v. Zuckergabe von 40—60 g bilden sich alle Erscheinungen meist schnell wieder zurück. Die Unterzuckerung bei Depot-Insulinen äußert sich oft nur in leichter Benommenheit und starkem Kopfdruck sowie Kopfschmerz. Zittern und Schwitzen fehlen häufig. In solchen Fällen ist es schwierig, die Hypoglykämie zu erkennen. Zur Klärung sind Blutzuckerbestimmungen notwendig.

Die Sulfonylharnstoffe

Allgemeine Formel der Sulfonylharnstoffe (SH)

Zur Wirksamkeit auf den Blutzuckerspiegel ist die allgemeine Struktur des Sulfonylharnstoffs entscheidend:

$$R_1 - SO_2 - NH - CO - NH - R_2$$

Die Radikale R_1 und R_2 bestimmen spezifisch die Metabolisierung der chemisch verschiedenen Verbindungen im Organismus, ihre Toxizität, die Stärke und Dauer der Blutzuckersenkung. Setzt man die Wirkungsstärke von D 860 = 1, so betragen die Vergleichszahlen für BZ 55 = 1,2—1,3 und für P 607 = 3.

Pharmakologie

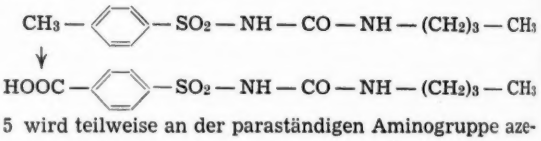
Resorption

D 860[1] und BZ 55[2] sind in Wasser schwer löslich, bilden jedoch im Magen-Darm-Kanal von Mensch und Fleischfressern gut lösliche Alkalisalze, die rasch und vollständig zur Resorption kommen, mit der Galle zum großen Teil ausgeschieden, aber im Darmkanal wieder rückresorbiert werden, so daß im Stuhl keine ins Gewicht fallenden Mengen mehr nachweisbar sind. Die Konzentrationen aller drei Verbindungen und ihrer Abbauprodukte können im Blutplasma und Urin nachgewiesen werden, so daß wir recht klare Vorstellungen über ihre Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung haben. Durch das Auftreten erheblicher Konzentrationen in der Galle ist der Eintritt in die Zelle wahrscheinlich. Nach Gaben von S^{35} markiertem D 860 wird eine erhebliche Aktivität von S^{35} über der Leber gemessen. Dies stützt die Annahme, daß die SH vorwiegend in der Leber metabolisiert werden. D 860 und BZ 55 gehen sehr langsam in den Liquor cerebrospinalis über. Die zusätzliche Gabe von Insulin ändert die Verteilung von D 860 im Körper nicht.

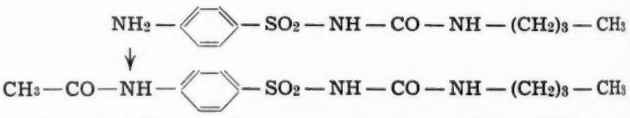
Schicksal im Organismus

D 860, BZ 55 und P 607[3] werden im Körper zu Stoffwechselprodukten abgebaut, die keine blutzuckersenkende Wirkung mehr haben.

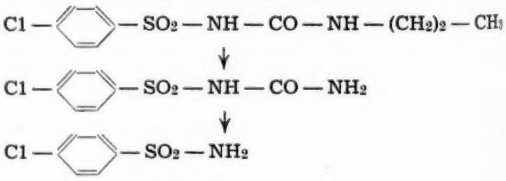
D 860 wird an der paraständigen Methylgruppe zur Karbonsäure oxydiert.



BZ 55 wird teilweise an der paraständigen Aminogruppe azetyliert.



Beim P 607 geht der Organismus einen anderen Abbauweg, da der chlorierte Benzolring nicht angegriffen werden kann. Es entstehen durch Spaltung folgende Verbindungen:



Ausscheidung

Sowohl das unveränderte aktive Produkt wie auch die Metaboliten werden völlig durch die Niere ausgeschieden. Die Proportionen zwischen dem aktiven SH und den Metaboliten, die im Urin nachgewiesen werden können, variieren beträchtlich und hängen von dem verwendeten SH, der verabfolgten Dosis, den Artunterschieden zwischen den einzelnen Tierspezies und letztlich noch von individuellen Bedingungen ab.

---

[1]) D 860 (N_1-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N_2-butylharnstoff) = Tolbutamid. Handelsnamen: Rastinon *(Hoechst)*, Artosin *(Boehringer*, Mannheim).

[2]) BZ 55 (N_1-Sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid) = Carbutamid. Handelsnamen: Invenol *(Hoechst)*, Nadisan *(Boehringer*, Mannheim).

[3]) P 607 (N-Propyl-3-p-chlor-benzolsulfonylharnstoff) = Chlorpropamid. Handelsnamen: Diabinese *(Pfizer)* (in Deutschland nicht im Handel).

D 860 (in Dosen bis 3 g) wird durchschnittlich zu 80% als karboxyliertes Stoffwechselprodukt ausgeschieden und wahrscheinlich durch Nierentubuli sezerniert, da es im Glomerulusfiltrat nicht nachweisbar ist und die Ausscheidung durch Tubulusblockierung verzögert werden kann. Auch bei schwerer Glomerulusschädigung und Verringerung des täglichen Urinvolumens ändert sich die Ausscheidung nicht wesentlich. Bei einem pH unter 5,2 fallen die SH als flockiger Niederschlag aus, der den Eiweißnachweis im Urin stören kann.

Bei BZ 55 werden 90 bis 97% des filtrierten unveränderten oder azetylierten Stoffwechselproduktes durch den Tubulus reabsorbiert, so daß die Ausscheidung im Vergleich zu D 860 sehr langsam ist. Die Auscheidungsprodukte treten somit wieder in den Stoffwechsel ein. Der Prozentsatz des azetylierten Derivates im Urin variiert bei gleicher täglicher Dosis von BZ 55 beim Menschen zwischen 30 und 50%.

Alle drei Sulfonylharnstoffe und ihre Metaboliten sind im Harn gut löslich, so daß bei therapeutischen Dosen **keine Gefahr der Bildung von Nierenkonkrementen oder einer Kristallniere** besteht.

Beziehungen zwischen Wirkspiegel, Blutkonzentration von SH und blutzuckersenkender Wirkung

Das Ausmaß und die Dauer des Blutzuckerabfalles ist in gewissen Grenzen vom Wirkspiegel abhängig. Bei D 860 nimmt die Wirkung zu, wenn der Blutspiegel von seiner unteren Wirkgrenze von 8 mg% zur oberen Wirkgrenze von 20 mg% ansteigt. Höhere Plasmawerte, die nach Verabfolgung größerer Dosen (mehr als 2—3 g) entstehen, vermehren die Blutzuckersenkung nicht und können sogar u. U. den Blutzuckerabfall verringern. Letzteres beruht möglicherweise auf der nachgewiesenen Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark. Diese Adrenalinfreisetzung nach D 860 und BZ 55 erklärt auch das Fehlen von Schocksymptomen nach diesen SH. Im Gegensatz hierzu ist die Adrenalinausschüttung nach P 607 äußerst gering und das Auftreten von schweren hypoglykämischen Schocks nach P 607 erklärt. Bei D 860 liegen 10—30% vom Gesamtplasmaspiegel als Karboxylverbindung vor. Die Halbwertszeit, von der Einnahme an gerechnet, beträgt 4—8 Stunden.

Bei BZ 55 und P 607 sind die Blutspiegelwerte anhaltender. Im menschlichen Plasma liegt BZ 55 ungefähr in 10 bis 30% als azetylierte Verbindung vor. Die Halbwertszeit variiert zwischen 9 und 89 Stunden. Der Wert ist beim Einzelindividuum relativ konstant. Für P 607 wird die Halbwertszeit mit 36 Stunden angegeben.

Antibakterielle Wirksamkeit

BZ 55 hat in therapeutischen Dosen eine bakteriostatische Wirkung auf gramnegative Bakterien, insbesondere auf Koli, Staphylokokken und Streptokokken. — D 860 und P 607 besitzen keine signifikante bakteriostatische Wirkung.

Thyreostatische Wirkung

BZ 55 hat eine mäßige thyreostatische Wirkung. In Kropfgegenden wurde die Zunahme der Kropfbildung beobachtet, das Auftreten eines Myxödems wurde nur ausnahmsweise mitgeteilt. Der beobachtete Anstieg des Cholesterinspiegels nach BZ 55 kann als thyreostatischer Effekt angesehen werden. Beim D 860 ist dieser thyreostatische Effekt wesentlich geringer. Er wird auch bei P 607 beobachtet.

Wirkungsmechanismus der SH

Die verschiedenen SH unterscheiden sich nicht in ihrer Wirkungsart. Der Wirkungsmechanismus ist allerdings bis jetzt noch nicht völlig geklärt. Folgendes wurde bisher konstatiert und diskutiert:

1. Die Resorption von Glukose und die Ausscheidung von Glukose durch die Niere wird nicht beeinflußt.
2. Die Glykolyse bleibt unbeeinflußt.
3. Wirkung über endokrine Drüsen mit Ausnahme des Pankreas:

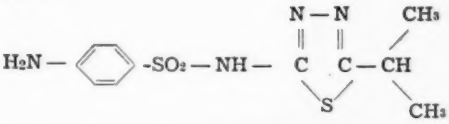
Das Blutzuckerniveau ist vom funktionellen Zustand des endokrinen Systems abhängig. Die SH üben jedoch keine kausale Wirkung auf die endokrinen Drüsen aus mit Ausnahme des Pankreas. Tiere, bei denen die Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse, Nebenschilddrüse oder die Gonaden entfernt wurden, sprachen auf SH normal oder verstärkt an. Ein Blutzuckerabfall nach SH bei Pat. mit Akromegalie, mit Panhypopituitarismus, bei Morbus *Addison, Cushing* u. Myxödem wurde beobachtet.

4. Beim Insulin erfolgt der Blutzuckerabfall durch eine schnellere Entfernung des Zuckers aus dem Blut infolge Eintritt der Glukose in die Zelle. Alle Untersuchungen sprechen aber gegen diese Annahme bezüglich der SH.
5. Die hypoglykämische Wirkung tritt nur ein, wenn funktionierendes Pankreasgewebe und damit endogenes Insulin vorhanden ist.

a) Wirkung auf die A-Zellen.

Die A-Zellen produzieren und setzen Glukagon frei. Die normale A:B-Zellen-Relation von 1:4 ist beim Diabetiker verändert.

IPTD



2-(p-Amino-benzosulfamido)-5-isopropylthiodiazol, welches schon 1944 von *Loubatières* pharmakologisch getestet wurde, hatte eine zytotoxische Wirkung auf die A-Zellen. — Nach Gabe von BZ 55, D 860 und P 607 wurden keine A-Zellenschädigungen beobachtet. Die Erklärung des Wirkungsmechanismus von SH über eine A-Zellenschädigung und somit Ausschaltung des hyperglykämisierenden Glukagons hat seine Bedeutung vollständig verloren.

b) Wirkung auf die B-Zellen.

Die B-Zellen sind die insulinproduzierenden Zellen. Nach einer einmaligen SH-Gabe findet eine vorübergehende Degranulierung der B-Zellen statt. Die Granulierung tritt nach einer Latenzzeit von einigen Stunden wieder auf.

SH wirken nur, falls noch ein Rest von funktionierenden B-Zellen vorhanden ist. Bereits *Loubatières* vermutete, daß die hypoglykämische Wirkung des IPTD durch eine Freisetzung von Insulin aus den B-Zellen bewirkt wird. Anastomoseversuche haben diese Ansicht bestätigt. Bei einem frisch entnommenen Pankreas wurde bei der Durchströmung mit D 860 Insulin freigesetzt *(v. Bothmer* und *Mehnert).*

Neuerdings ist es gelungen, mit verschiedenen Versuchsanordnungen den Insulingehalt im Pankreas und peripheren Blut zu bestimmen. Nach Gabe von SH beim nichtdiabetischen Tier, beim Stoffwechselgesunden und beim Diabetiker, der auf SH anspricht, wurde festgestellt, daß die insulinähnliche Wirkung auch im peripheren Blut zunimmt.

Pfeiffer u. Mitarb. fanden bei Kälbern und *Root* beim Hund, daß 3 Stunden nach der Verabfolgung einer i.v. Dosis von D 860 der extrahierbare Gehalt der Bauchspeicheldrüse an Insulin um 50% und mehr verringert war, so daß die Freisetzung von Insulin auf ca. 200 Einheiten (beim Kalb) geschätzt wurde. 24 Stunden nach der Gabe von SH war der Gehalt an Insulin im Pankreas wieder normal.

Es kann somit angenommen werden, daß der unmittelbare Blutzuckerabfall auf eine **Freisetzung von körpereigenem Insulin** zurückzuführen und die Degranulation als Mobilisation von **gebundenem Insulin zu deuten ist.**

Eine halbe Stunde nach oraler Gabe von D 860 (Abb. 7)*) (50 mg/kg Ratte) ist bereits eine beginnende Degranulation wahrzunehmen, die weiter fortschreitet und nach 6 Stunden ihr Maximum erreicht hat. 24 Stunden nach der Gabe beträgt die Granulation 50% der normalen Dichte (Abb. 8) und erst nach 48 Stunden (Abb. 9) ist der normale Zustand wieder erreicht. Während der Degranulation ist eine Kernschwellung bis zu 90% zu beobachten.

Bei langdauernden SH-Fütterungen kommt es bei der Ratte, einem Tier mit erheblicher Regenerationsbereitschaft, zu einer objektiven Zellvermehrung der B-Zellen *(Gepts, Bänder)*. Auch nach langdauernden hohen Dosen wurde eine Erschöpfung des Inselsystems nicht beobachtet. Nach Beendigung der Fütterung war die Glukosetoleranzkurve normal oder verbessert. Diese experimentellen Befunde haben eine verschiedene Deutung erfahren, wobei für jeden Erklärungsversuch der Beweis noch aussteht. Gesichert erscheint, daß eine laufende Glukoseüberlastung zu einer Erschöpfung des Inselsystems führt, während die SH-Behandlung keine Erschöpfung des insulinproduzierenden Systems zur Folge hat. Jedoch kann in einem Teil der Fälle wahrscheinlich das Fortschreiten der diabetischen Stoffwechselstörung bis zum Endstadium nicht verhindert werden. Es sind bisher nur wenige Argumente bekannt, daß SH bei Patienten, die bis zu 5 Jahren behandelt worden sind, zu einer Erschöpfung des Inselsystems führen. Beim Menschen ist eine Regeneration nur in Ausnahmefällen zu erwarten. — Beim beginnenden jugendlichen Diabetes, bei dem noch eine Teilfunktion des Inselsystems vorhanden ist, kann der Versuch unternommen werden, ob durch Zugabe von SH zum Insulin in der notwendigen Dosierung die gesetzmäßige Verschlimmerung des Diabetes verhindert werden kann. Die alleinige Insulinbehandlung als reine Substitutionsbehandlung kann dies nach den bisherigen Erfahrungen nicht.

Beim Altersdiabetes ist bekannt, daß auch bei der besten Einstellung auf SH mit normalem Blutzuckertagesprofil nach Unterbrechung der SH-Behandlung wieder eine diabetische Stoffwechsellage zutage tritt. Dies spricht gegen eine Regeneration bzw. Neubildung von B-Zellen.

Neuerdings wurde von *Pfeiffer* bei Gesunden und Diabetikern, die auf SH ansprachen, eine allerdings unterschiedliche Zunahme der insulinähnlichen Aktivität des peripheren Venenblutes nachgewiesen, während Diabetiker vom jugendlichen Typ keinen entsprechenden Anstieg oder Blutzuckerabfall aufweisen.

Die SH potenzieren die Wirkung von eigenem Insulin und von Fremdinsulin nicht. Solche Befunde wurden zwar mitgeteilt, blieben jedoch nicht unwidersprochen.

Die SH ändern den Anti-Insulin-Effekt oder verhindern die insulinbindende Eigenschaft von antikörperähnlichen Proteinen bei insulinresistenten Diabetikern nicht.

Sowohl endogenes wie exogenes Insulin fördert die Aufnahme von Glukose durch die Zellen von bestimmten peripheren Geweben, insbesondere die von Muskel und Fett, sowohl in vivo als auch in vitro. Im Gegensatz zu Insulin haben die SH keine Wirkung auf das periphere Gewebe. Die Änderung der arteriovenösen Glukosedifferenz nach Insulin wird nach SH nicht beobachtet. Die Assimilation von Glukose durch den Skelettmuskel oder das Fettgewebe wird nicht gesteigert. Bei Hungertieren erfolgt nach Insulin ein deutlicher Anstieg des Muskelglykogens, während dies nach SH nicht beobachtet wird. Falls die Wirkung der SH allein über eine Insulinwirkung erklärt werden sollte, müßte bei dieser Versuchsanordnung ein vermehrter Glykogengehalt der Muskulatur nachgewiesen werden.

Der respiratorische Quotient und der Basalstoffwechsel werden durch SH und Insulin infolge Abbaus der Glukose zu CO_2 erhöht. Fehlt der Blutzuckerabfall nach SH, erfolgt keine Änderung des RQ. Die hypoglykämische Wirkung von SH wie die von Insulin führt zu einer raschen Abnahme der nicht veresterten Fettsäuren und Aminosäuren im Plasma. *(Schluß folgt)*

*) Abb. 7—9 befinden sich in Nr. 14, S. 750 f.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. G. Stötter, Städt. Krankenanstalten, Med. u. Nervenklinik, Augsburg.

DK 616.379 - 008.64 - 085

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Ludwigshafen am Rhein (Chefarzt: Prof. Dr. med. *M. Hochrein*)

Der Herzinfarkt in seiner berufsbedingten Beurteilung

von M. HOCHREIN und I. SCHLEICHER

(Schluß)

Nachdem wir anderenorts sehr ausführliche **Richtlinien für die Begutachtung des Herzinfarktes** erarbeitet haben, sollen in diesem Zusammenhang lediglich einige **Ergänzungen** gegeben werden. Auf Grund umfangreicher Erfahrungen ist folgendes festzuhalten:

1. Jugend (Alter unter 30 Jahren) und überdurchschnittliche Leistungsfähigkeit schließen eine erhebliche koronare Vorschädigung, selbst, wie im Falle *Jokl*, u. U. das Vorliegen eines „trigger mechanism" nicht aus.

2. Nur die vollkommen freie Eigen- und Familienanamnese gestattet bei entsprechendem Obduktionsbefund die Anerkennung eines ursächlichen Zusammenhanges.

3. In allen unklaren, plötzlichen Todesfällen muß eine Obduktion gefordert werden, weil keine noch so spitzfindige Begutachtung in der Lage ist, über die Konstruktion von Möglichkeiten hinaus, die Sicherung eines gewissen Wahrscheinlichkeitsgrades zu gewährleisten.

4. Die „Überanstrengung" ist nahezu stets als Summationseffekt mit dem Ziel der Überwindung einer Augenblickssituation akzidenteller Prägung zu werten. Die Einzelkomponenten müssen dabei sorgfältig hinsichtlich ihrer Entschädigungspflicht abgewogen werden.

5. Ungewöhnliche Leistungsfähigkeit nach bereits eingetretenem Infarkt ist bekannt *(Winter, Schönholzer, Siebeck u. a.)* und

darf nicht zur Verneinung eines Zusammenhanges herangezogen werden.

6. Für die Beantwortung der Frage, ob ein Ereignis ein bereits in Gang befindliches Leiden zum mindesten um ein Jahr verkürzt habe, darf nicht der pathologisch-anatomische Befund, sondern muß der Grad von Beschwerdefreiheit und Leistungsfähigkeit vor einem zu diskutierenden Ereignis zum Maßstab gewählt werden. Es sei denn, es ergeben sich so eindeutige Verhältnisse, wie in der von *Jokl* berichteten Kasuistik.

7. Bei jedem Überlastungsschaden mit Kollaps, verzögerter Rekonvaleszenz und Rehabilitation muß bevorzugt an einen Myokardinfarkt gedacht werden.

Während die Belastung bzw. Überanstrengung als eindrucksvolles Ereignis vor allem dem Zusammenhangsbedürfnis des Laien dient und immer wieder in der Begutachtung auftaucht, ist das pathogenetische Prinzip des Entlastungssyndroms bisher noch weniger bekannt, obwohl sich die Stimmen mehren, daß bei der Entstehung des Zeitphänomens der „Manager-Krankheit" der Trainingsverlust *(Knipping)* bzw. der vegetative Inaktivierungsbankrott *(Hochrein u. Schleicher)* ganz wesentlich beteiligt sind. So drängt sich heute bereits die Anschauung in den Vordergrund, daß der sitzenden, motorisierten Lebensweise mancher Berufe gesundheitsschädigende, vegetativ dysharmonisierende Wirkungen zukommen. In folgenden Situationen wird man diesbezügliche Überlegungen anzustellen haben:

Die Frühsterblichkeit von Hochleistungssportlern hat immer wieder zu Diskussionen angeregt. Es wurde zwar statistisch widerlegt, daß von derartigen Zusammenhängen überhaupt gesprochen werden könne, tatsächlich aber waren doch gerade angesichts der hohen früheren Leistungsfähigkeit manche plötzlichen Todesfälle ganz besonders eindrucksvoll. Wir glauben, daß es sich bei diesen Fällen, wenn dem tödlichen Ausgang ein Myokardinfarkt zugrunde liegt, weniger um eine Überanstrengungsfolge, als vielmehr um die Auswirkungen eines akuten Trainingsabbruches handelt, der sich in einer schwer einzuregulierenden vegetativen Dysharmonie äußert.

Aber noch eine andere Situation wird gutachtlich vielfach fehlinterpretiert und soll daher kurz gestreift werden:

So ist bekannt, daß durch länger dauernde „strenge Bettruhe", vor allem im Gefolge von mit weitgehender Inaktivierung verbundenen Unfallschäden ein zirkulatorisches Entlastungssyndrom mit so erheblicher vegetativer Dysharmonie auftreten kann, daß akute Kreislaufkatastrophen durch diese Situation wesentlich ihren Ausgang nehmen können. Tritt nun z. B. beim ersten Aufstehen oder aber der ersten erheblicheren Belastung ein Infarkt auf, dann muß der Infarkt als mittelbare Folge betrachtet und darf keineswegs als schicksalmäßig bedingtes Leiden, das nur zufälligen zeitlichen Zusammenhang aufweist, angesehen werden. Somit ergibt sich also, sehr strenge Maßstäbe vorausgesetzt, daß ein Infarkt auch als Spätfolge eines zu langer Bettlägrigkeit führenden entschädigungspflichtigen Grundleidens der Entschädigungspflicht nicht entzogen werden darf.

Von besonderer Aktualität ist weiterhin der **Zusammenhang zwischen Infarktentstehung und psychischen Berufseinflüssen.**

Bereits vor ca. 3 Jahrzehnten, als wir *(Hochrein)* erstmals die spezielle Infarktdisposition genauer formulierten, haben wir diesen Faktoren breiteren Raum geschenkt, indem wir schrieben: „Männer . . ., die in seelisch aufreibenden Berufen stehen . . . und unter starken seelischen Spannungen stehen, scheinen besonders gefährdet zu sein . . ."

Seither ist nun mancherlei Stellung zu diesen Zusammenhängen genommen worden.

Parade, Hauss, Reindell u. Mitarb., Friedberg u. a. betonen den Zusammenhang ebenso wie *Gualdi u. Mitarb., Spiegelhoff* u. *Watrin, Kuselevskij,* und häufig werden die Kasuistiken von *Boas, Jaffé* u. *Bross, Fujinami* u. *Dietrich* zitiert. *P. D. White, Scherf* und *Boyd* erwähnen nichts über derartige Möglichkeiten, und *Hoche* weist darauf hin, daß in höherem Alter Unlustgefühle nicht mehr in dem Maße ins Körperliche projiziert werden.

Angesichts der Schwierigkeiten, die sich der Begutachtung im allgemeinen, einer individuellen Beurteilung aber im besonderen entgegenstellen, erscheint es notwendig, sich hier ganz exakte Grundsätze zu erarbeiten.

Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß Berufe, die unter dauernder seelischer Spannung stehen — dabei soll hier keineswegs von der Gruppe der sogenannten „Manager" gesprochen werden —, häufiger am Herzinfarkt erkranken als z. B. Berufe, die in seelischer Ausgewogenheit ihrem Tagespensum nachgehen könen.

Es verdient auch Interesse, daß nach *Bock* Ärzte neunmal häufiger erkranken, als Kohlen-, Steinbruch- oder Landarbeiter. Auch *Weber, Hauss u. a.* haben diese Bevorzugung der Ärzte mitgeteilt.

Zweifelsohne ist die Tätigkeit eines Großstadtomnibus-Schaffners, eines Düsenpiloten oder eines Verantwortlichen in einem Atomreaktor keineswegs vergleichbar mit der Tätigkeit eines selbständigen Landwirtes, eines Beamten oder Angestellten, eines freischaffenden Künstlers usw. Trotzdem aber wird man annehmen dürfen, daß nur solche Menschen spannungsgeladene Berufe wählen, welche sich leib-seelisch derartigen Situationen auch gewachsen fühlen. Bedauerlicherweise sind wir von dieser Art der Berufsberatung noch weit entfernt, obwohl diese Seite des Berufslebens, die permanente seelische Belastung und damit der vorzeitige Verschleiß, d. h. Frühmorbidität und Frühmortalität ständig zunehmen.

Diese Zusammenhänge aber sind, wenigstens in pathogenetischer Hinsicht längst bekannt, und es ist durchaus keine neue Erkenntnis, wenn *Stein* an Hand von nahezu 1000 Fällen feststellt, daß die häufigste Ursache für die stetige Zunahme des Herzinfarktes die dauernde seelische Belastung darstellt.

Für die Begutachtung sind diese Fälle vorläufig weniger wichtig, als vielmehr solche, bei denen ein psychisches Trauma angeschuldigt wird, das tatsächlich in seiner Dramatik ein Ereignis akzidenteller Prägung darstellt.

Hier sind zunächst einige Grundsatzfragen herauszustellen, deren eindeutige Beantwortung gutachtlich von Bedeutung ist. Es ist die Eigentümlichkeit mancher Versicherungsbestimmungen, daß sie Schädigungen aus seelischer Ursache der Versicherungspflicht entziehen, wobei als Kriterium für die Ablehnung häufig die äußere Unverletztheit angesehen wird. Eine derartige Einstellung ist nun mit unseren heutigen Erkenntnissen keineswegs mehr vereinbar. Wir wissen nämlich, daß Schreck, Entsetzen, Panik zwar seelisch in Gang gesetzte pathogenetische Ketten erzeugen, daß aber die vegetativ-sympathikoton bestimmte Sofortreaktion bzw. die Alarmreaktion *(Selye)* im Sinne des Stress die somatische Beantwortung so beherrscht, daß im Ablauf des so induzierten Schadens die auslösende Ursache vollkommen in den Hintergrund tritt. Hier hat die Konstruktion der Trennung von Leib und Seele gerade in der Begutachtung sehr verhängnisvolle Beurteilungsfehler heraufbeschworen.

Hierzu eine Aussage von *Buddensieg:*

„Dem Unbefangenen wird eine wesensmäßige Unterscheidung zwischen einer mechanischen und der psychischen Kausalität nicht einleuchten. Er wird nicht ohne weiteres einsehen, warum hier gedanklich schroffe Unterscheidungen gemacht werden, wo Leib und Geist und Seele im Körper in Spiel und Widerspiel, in einer ‚Synkrisis und Diakrisis' wirken. Den Vorgängen des seelischen Lebens gesteht man nicht das Gewicht, gar den Vorrang zu, vor

den anatomisch-organischen und den physikalisch-chemischen Vorgängen im Körper."

Es ist bedauerlich, aber leider nur zu sehr gerechtfertigt, wenn der gleiche Autor fortfährt:

„Solche Konstruktionen und Theorien wie der Meinungsstreit und die darin sich bekundende Unsicherheit der Gutachter in der Beurteilung tragen leider nicht wenig dazu bei, dem Ansehen der medizinischen Wissenschaft zu schaden und Rat- und Hilfesuchende — durchaus nicht nur primitive Gemüter! — von der sog. Schulmedizin, deren Verdienste unbestreitbar sind, abzudrängen und ‚natürlicheren' Heil- und Erkenntnissen zu vertrauen. Die vielberedete ‚Krise der Medizin' ist eine Vertrauenskrise."

Dieser Situation wird man sich bewußt sein müssen, wenn man eine Rechtsfindung betreiben will, welche der unteilbaren Ganzheit leib-seelischer Vorgänge Rechnung trägt.

Es kann nun kein Zweifel darüber bestehen, daß selbst bei völlig intaktem Koronarsystem *(Slapak, Hallermann u. a.)* ein Herzinfarkt durch seelische Auslösung in Gang gesetzt werden kann. Um hier nun nicht wiederum unzuträgliche Verallgemeinerungen der Begutachtung zur gegensätzlichen Gefahr werden zu lassen, fordern wir zur Anerkennung Ereignisse von tatsächlich — und hier liegt die Ermessensentscheidung — schwerwiegender Bedeutung.

Folgender Fall von *Reim*er mag hier für viele stehen:

Ein 54j. Mann versucht ein Becherwerk (Art Schaufelbagger) wieder in Gang zu bringen. Plötzlich setzt sich das Becherwerk in Bewegung, der Mann gerät in die Gefahr zermalmt zu werden. Unmittelbar bevor die nächste Schaufel ihn erreichte, kam das Werk wieder zum Stillstand, und es kam lediglich zu einer ganz geringen Beinverletzung. Daraufhin sofortiger heftiger Schmerz in der Brust, Gefühl des von einem Schraubstock Umklammertseins. — Diagnose: Herzinfarkt.

Es ist selbstverständlich, daß hier, selbst angesichts des Alters, wenn der Mann völlig beschwerdefrei bisher seiner Arbeit nachgekommen war, der Infarkt sogar in Richtung der Verursachung anerkannt werden muß, da gerade in dieser Altersstufe, selbst statistisch eine koronare Vorschädigung genauso möglich ist wie eine völlige Intaktheit der Kranzgefäße. Diese Beobachtung ist deshalb so wichtig, weil es sich einmal um ein Ereignis handelt, das keineswegs als ersetzbare Gelegenheitsursache angesehen werden kann und der Verunfallte körperlich untätig dem panikerregenden Ereignis preisgegeben war.

Sehr viel häufiger wird es dagegen sein, daß Schreck, Angst und existentielle Bedrohung mit körperlicher Anstrengung zusammentreffen.

Bereits oben zitierten wir den Fall eines Mannes, der bei kaltem Wetter und lebhafter Strömung durch Schwimmen sein vom Ertrinken bedrohtes Kind zu retten sucht und sofort im Anschluß an die erfolgreich durchgeführte Rettungsaktion einen Infarkt erleidet. Hier hat es sich zweifelsohne durch Summation von Kälte, Nässe, Schwimmen gegen die Strömung und Erregung um eine echte Unfallsituation gehandelt, wobei das Schwergewicht aber vor allem in der Tatsache gelegen hat, daß es sich um die Rettung des e i g e n e n Kindes handelte.

Es ist nun zweifelsohne richtig und wurde von uns auch schon von jeher im Rahmen der Begutachtung vertreten, daß „das Maß des einem Menschen Zumutbaren durchaus verschieden" ist *(Buddensieg)*. Trotzdem wird man die angeschuldigten Situationen immer wieder auf ihren „Unfallgehalt" zu überprüfen und mit zumutbaren Belastungen des Alltags in Beziehung zu setzen haben.

Folgende Begutachtungskasuistik mag dies verdeutlichen:

Es handelte sich um einen 48j. Augenarzt aus gesunder Familie, der noch wenige Monate vor seinem Infarkt Schisport betrieben hatte, wenige Wochen zuvor an einer leichten Hepatitis erkrankte und in den letzten Wochen „eine ihm bislang unbekannte Müdigkeit" bemerkt hatte, die er auf berufliche Überlastung zurückführte. Er erlitt nun einen „Berufsunfall" mit Infarktfolge, für den er den Unfalltatbestand aus folgender Summation von Ereignissen konstruiert: Er hatte am Infarkttag eine besonders anstrengende Tätigkeit mit „vielen operativen Eingriffen" und „heiklen Augenverletzungen". Gegen Abend kam es nun zu einem „starken emotionellen Ereignis", bei dem er sich in einer für ihn und seine Umgebung völlig ungewohnten Weise äußerst stark erregte. Er wollte gegen Abend noch ins Krankenhaus fahren; sein VW-Leihwagen, den er infolge Lieferungsverzögerung seines Neuwagens fahren mußte, sprang jedoch nicht an. Er stand nun in einer bedrängten Konfliktsituation, einerseits durch die Notwendigkeit der noch dringend zu erledigenden Krankenhausfälle sowie durch die Tatsache, daß er noch einen auswärtigen Kollegen vertrat und daher das Fehlen eines fahrbereiten Fahrzeuges als besonders tragisch empfand. Diese Situation führte zu einer „äußerst starken seelischen Erregung". Er ließ den Autohändler kommen, brüllte ihn zusammen, zitterte am ganzen Körper. 3 Stunden später, nachdem er wieder ruhig geworden war, gegessen und noch Schreibarbeiten verrichtet hatte, trat ein Infarkt ein, den er als „Berufsunfallfolge" anerkannt sehen will.

Hier zeigt sich nun bereits die gutachtliche Schwierigkeit, den ursächlich bewerteten und zweifelsohne auch vorhanden gewesenen hochgradigen Erregungszustand richtig zu analysieren und zu beurteilen.

X. war Augenarzt in einem kleinen mittelfränkischen Bad. Diese Tatsache ist einigermaßen aufschlußreich hinsichtlich seiner beruflichen Belastung und seiner möglichen Zusatzbelastung durch eine Vertretung. Er fühlte sich bereits seit Wochen behindert durch eine „ihm bislang unbekannte Müdigkeit", eine Empfindung, die zu den wichtigsten Prodromen unspezifischer Natur im Rahmen der „sigma minima" *(Hochrein* u. *Schleicher)* der Koronar-Diagnostik bzw. zur Feststellung einer Koronargefährdung gehören. Am Morgen des Infarkttages erscheint ihm seine gewohnte Routinebetätigung bereits von besonderer Dramatik, und er wählte für ihre Schilderung eine Nomenklatur des Tagespensums, die einer Universitäts-Augenklinik zur Ehre gereichen würde. Zwei weitere termini technici beherrschen die Angaben von diesem Tag, nämlich das „Nicht-mehr-fertig-werden-können" und das „Gehetzt-und-gejagt-sein". Besonders typisch ist endlich die uneinfühlbare Erregung in einer Situation, die keineswegs einer Unfallsituation entspricht und die durch ein Taxi oder Mietauto — auf solche „natürliche Lösungen" verfällt ein derartig „Gefährdeter" gar nicht mehr — leicht zu beheben gewesen wäre.

Angesichts dieser Situation konnte keineswegs wahrscheinlich gemacht werden, daß das an sich schon fragwürdige „Unfallereignis" den Eintritt des Infarktes wesentlich mitverursacht oder mindestens um ein Jahr beschleunigt hat.

Auch in einem anderen, durch die Eigenart der Situation vielleicht noch dramatischeren Fall, mußten wir zu einem gleichen Urteil kommen.

Es handelte sich um einen 51j. Tierarzt, der nach einem nicht anstrengenden Arbeitstag gegen 23.00 Uhr zu einer Kaiserschnittentbindung bei einer Kuh gerufen wurde. Der Eingriff war 2 Stunden zuvor durch einen Assistenten sachgemäß vorbereitet worden. Es standen außerdem noch 3 Hilfspersonen für die zweifelsohne anstrengende Operation zur Verfügung. Nach dem Hautschnitt wurde dem Gehilfen übel und er verschwand. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle wurde der Besitzer des Tieres ohnmächtig und fiel ebenfalls aus, so daß der Tierarzt die Operation beschleunigt und ohne, wie ihm dünkte, entsprechend ausreichende Hilfe zu Ende führen mußte. Er hatte bis zu diesem Zeitpunkt sehr ruhig und gelassen operiert. Nun aber, da die Operation weder unter- noch abgebrochen werden konnte, sei er aufgeregt und nervös geworden. Er habe geschwitzt und seine Anweisungen überhastet und nervös gegeben. Nachdem mit höchster Kraftanstrengung die Gebärmutter vor die Bauchhöhlenöffnung gebracht worden war, habe er das Kalb entwickelt. Schon während dieser Arbeit habe er einige Male unterbrechen müssen, um sich von der Anstrengung zu erholen. Nach der Geburt setzte er sich

völlig ausgepumpt auf einen Stuhl und war in Schweiß gebadet, kurz darauf war er an einem Herzinfarkt gestorben.

Auch in diesem Fall haben wir uns zu einer Anerkennung nicht entschließen können, haben doch weder Anstrengung noch psychische Situation das „betriebsübliche" Maß für einen Tierarzt überschritten!

Hier genügte eine Situation, die infolge einer zweifelsohne vorgebahnten gesteigerten psycho-vegetativen Erregbarkeit im Augenblick unübersehbar erschien, obwohl sie nur kurzfristig war, (da beide „schwachgewordenen Helfer" wieder zu ihrer Position zurückkehrten), um einen derartigen vegetativen Sturm zu erzeugen, daß ein Infarkt die Folge war.

Man würde also hier den Sinn der Begutachtung verzerren, wenn man das augenblickliche Mißverhältnis zwischen betriebs- bzw. berufsüblicher Situation und leib-seelischer Belastbarkeit als berufliche Unfallsituation kennzeichnen würde.

Während bei diesen Situationen der Begriff des „Betriebsüblichen" noch anwendbar ist und eine Entscheidung auf Grund der Erfahrung erleichtert, fängt eine andere Problematik an, die Begutachtung zu komplizieren, nämlich der **Infarkt als Folge von Verkehrsunfällen oder Unfallsituationen.** Hier glauben wir für die Beurteilung folgende Richtlinien aufstellen zu können:

1. Das Bemühen, den Herztod am Steuer als ausgesprochene Seltenheit bezeichnen zu wollen, kann keineswegs den tatsächlichen Gegebenheiten gerecht werden, denn

a) werden Verkehrstote keineswegs allerorts gesetzlich obduziert und bei schweren Brustkorbzertrümmerungstraumen stehen einer ergiebigen Untersuchung auch beträchtliche Schwierigkeiten entgegen, zumal erste Zeichen eines vollendeten Infarktes anatomisch erst nach 4—6 Stunden nachweisbar werden und der Verunfallte bereits im Schmerz- bzw. ersten Schockstadium erlegen sein kann.

b) Nachdem nachgewiesenermaßen bis zu 20% *(Master u. Mitarb.)* aller Herzinfarkte während der Bettruhe eintreten sollen, ist bei einigermaßen gleicher Verteilung über 24 Stunden, angesichts des zeitlichen hohen Umfangs, den der berufstätige Mensch unserer Tage am Steuer bzw. im Auto verbringt, keineswegs verständlich, darüber hinaus nicht mit ausreichender Wahrscheinlichkeit beweisbar zu machen, daß nicht zum mindesten der gleiche Prozentsatz während einer Autofahrt eintritt.

c) Infarktgefährdung vorausgesetzt, muß das Selbststeuern eines Wagens, d. h. die damit verbundene dauernd hochreaktive Alarmsituation als gefährdungspotenzierend bezeichnet werden. Es wirken dabei innere Spannung, äußerste Aufmerksamkeit, Hetzen von Grünwelle zu Grünwelle, Ärger über unkorrekte Verkehrsteilnehmer, verkrampfte Armhaltung, „verhockte" Körperstellung *(Malten)*, Zwerchfellhochstand mit Herzquerlagerung, schlechte Luft im Wageninneren, oder Auskühlung vorzugsweise des linken Armes bei geöffnetem Fenster, unterschwellige Kohlenoxydanreicherung, Nikotinkonsum usw. in ungünstigem Sinne zusammen.

2. Ausgenommen von echten, d. h. vollzogenen Unfällen mit Körperverletzung und evtl. Brustwandtrauma, im Sinne von Commotio bzw. Contusio cordis ist die Entstehung eines Herzinfarktes auch möglich bei erheblicher Unfallgefährdung, ohne daß es zu Personen- oder Sachschaden gekommen sein muß. Für eine Anerkennung muß, wie in allen Fällen über die Möglichkeit hinaus, jedoch die Wahrscheinlichkeit bewiesen werden.

3. Die Schreckempfindung und ihre somatische Auswirkung ist schwer dosierbar oder retrograd konstruierbar. Sie ist, dem Elektrotrauma vergleichbar, abhängig von zahlreichen Faktoren, durch die sie gesteigert oder erheblich vermindert sein kann. Eine Schreckanalyse wird daher u. a. folgende Modalitäten zu berücksichtigen haben: Ist der Betroffene Autofahrer oder nicht? Steuerte er den Wagen selbst (meist sehr viel günstiger) oder saß er auf dem rechten Vordersitz? Kennzeichnet ihn bisher unfallfreies Fahren oder hat er erst kürzlich einen Unfall durchgemacht? Haben Mitfahrer seine Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt oder war er wegen der Anwesenheit seiner Kinder oder dgl. besonders besorgt? Hat er die Erkenntnis der Selbstverschuldung gehabt und nahezu blitzartig die möglichen Folgen übersehen? Weiterhin sind Fahrdauer, Müdigkeitsgrad, Genußmittelkonsum usw. zu berücksichtigen.

4. Eine echte Unfallsituation ist keinesfalls mit leicht ersetzbaren Gelegenheitsursachen des Alltags zu vergleichen. Selbst bei deutlicher oder wahrscheinlicher Vorschädigung kann sie einen Betroffenen in eine Situation so echter existentieller Bedrohung bringen, daß ein anlagebedingtes Leiden noch richtunggebend verschlimmert werden kann.

Diese wenigen Hinweise mögen genügen, um für gutachtliche Fragestellungen begründete Antworten erstellen zu können. Man wird sich somit auch für diese Fälle zur Anerkennung eines Zusammenhanges nur bereitfinden können, wenn die Unfallsituation eine erhebliche Bedrohung einschloß und ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang vorhanden ist, wobei in derartigen Fällen, wenn andere Brückensymptome fehlen, das Intervall nicht mehr als 24 Stunden betragen sollte.

Es mehren sich nun aber die Fälle, wo lebhaftes Erschrecken, z. B. bei plötzlichem Auftreten eines Verkehrshindernisses, abrupt notwendiges Bremsen usw. als Ursache für das Auftreten eines Infarktes herangezogen werden. Bei diesbezüglichen Angaben ist unseres Erachtens die Auffassung vertretbar, daß derartige Ereignisse so zur Routine des gewohnten Autofahrers gehören, daß eine Unfallsituation keineswegs gegeben ist und die folgenschwere somatische Reaktion auf ein Erschrecken bereits als Ausdruck erheblicher Gesundheitsbeeinträchtigung gewertet werden muß.

Wie wichtig die Diskussion der so vielseitigen und vielschichtigen Problematik der Infarktgenese gerade unter dem Gesichtswinkel der zunehmenden Motorisierung ist, beweist folgende Erfahrung:

Dem Arzt ist bekannt, daß für jeden Menschen eine Kreislaufkatastrophe ein unvorhersehbares und willensmäßig nicht zu beeinflussendes Ereignis darstellt. Aus juristischer Diktion jedoch wird der Tod am Steuer keineswegs als „unabwendbares Ereignis" bezeichnet, und der Fahrzeughalter haftet nach dem Gesetz für alle Folgen, die durch seinen plötzlichen, tödlichen Herzanfall entstehen. Diese Situation erhellt die Notwendigkeit, entweder die Rechtslage einer Korrektur zu unterziehen oder aber entsprechende Vorsorge- und Sicherungsmaßnahmen zu fördern.

Bezüglich der Bewertung von Gefangenschafts-, Inhaftierungs- und Deportationssituationen soll auf die kürzlich von uns *(Schleicher)* veröffentlichte Arbeit: „Zur Beurteilung und Begutachtung extremer Lebensverhältnisse" hingewiesen werden, in der wir uns bemüht haben, der Ausnahmesituation vieler derartiger Begutachtungsfälle gerecht zu werden.

Schrifttum bei den Verfassern.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. M. Hochrein und Doz. Dr. med. I. Schleicher, Ludwigshafen a. Rh., Saarbrückener Str. 7.

DK 616.127 - 005.8 - 02 : 613.6.008.4

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München, *Rieder*-Institut (Direktor: Professor Dr. med. *H. v. Braunbehrens*)

Über die Wirkung „essentieller" Phospholipide bei der Arteriosklerose

von H. W. PABST, CH. STROHM und J. KLEMM

Zusammenfassung: Es wird über den Versuch berichtet, periphere arteriosklerotische Durchblutungsstörungen mit essent. Phospholipiden zu beeinflussen. Zur Erfassung der peripheren Zirkulation wurden oszillographische und Isotopenuntersuchungen herangezogen und durch Funktionsteste 2 Gruppen von Patienten getrennt:

1. die leichteren Fälle mit beginnenden arteriosklerotischen Gefäßprozessen, bei denen es unter dosierter Muskelarbeit noch zur Ausbildung einer regelrechten Arbeitshyperämie kommt, und

2. eine Gruppe mit fortgeschrittenerem Prozeß, der eine zeitgerechte Arbeitshyperämie verhindert.

Bei der ersten Gruppe gelingt es, die Durchblutung durch längere Behandlung mit essentiellen Phospholipiden nachweisbar zu verbessern, während die zweite Gruppe auf die Behandlung nicht anspricht. Es gelingt aber auch hier, eine Besserung mit einem prompten Wiederauftreten einer Arbeitshyperämie zu erreichen, wenn man gleichzeitig mit ATP behandelt.

Weiter wurde über das Krankheitsbild einer essentiellen, xanthomatösen Hypercholesterinämie berichtet, das durch die Verabreichung von essentiellen Phospholipiden wesentlich beeinflußt werden konnte, und zwar kam es nicht nur zu einer Linderung der erheblichen subjektiven Beschwerden, sondern auch zu einer Normalisierung des Cholesterinspiegels und des Lipoidpherogramms. Die Bedeutung der essentiellen Phospholipide für Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose wird besprochen.

Summary: The Effect of the "Essential" Phospholipids in Arteriosclerosis. This is a report about attempts to influence peripheral arteriosclerotic circulatory disturbances with essential phospholipids. The peripheral circulation was investigated by the oscillographic and isotope methods, and two groups of patients were separated by means of tests of function:

1. Mild cases with early arteriosclerotic vessel changes, in which limited muscle work still caused a normal activity hyperaemia.

2. Cases with more progressed changes in which the normal work hyperaemia was impaired.

In the first group the circulation could be improved by prolonged treatment with essential phospholipids, while the second group did not respond to treatment. However, improvement could also be achieved in the second group with the prompt occurrence of work hyperaemia, when ATP was administered simultaneously. Furthermore, a case of essential hypercholesteraemic xanthomatosis is reported, which was significantly influenced by the administration of essential phospholipids, as seen by an alleviation of the severe symptoms and a normalization of the cholesterol level and lipoidogram. The importance of the essential phospholipids for the prophylaxis and therapy of arteriosclerosis is discussed.

Résumé: A propos de l'action exercée par les phospholipides « essentiels » dans l'artériosclérose. Les auteurs rapportent au sujet de l'essai tendant à influencer au moyen de phospholipides essentiels les troubles artérioscléreux de l'irrigation sanguine périphérique. En vue de déceler la circulation périphérique, ils ont eu recours à des recherches oscillographiques et à des isotopes et, sur la base de tests fonctionnels, ont réparti les patients en 2 catégories:

1° Les cas bénins accompagnés de processus vasculaires artérioscléreux débutants où, à la faveur d'un travail musculaire dosé, on obtient encore la formation d'une hyperémie régulière de travail, et

2° une catégorie présentant un processus plus avancé qui empêche une hyperémie de travail normale.

Dans la première catégorie, on réussit à améliorer sous contrôle l'irrigation sanguine périphérique par un traitement plus ou moins prolongé au moyen de phospholipides essentiels, alors que la deuxième catégorie ne répond pas au traitement. Mais, en pareil cas, on réussit également à réaliser une amélioration accompagnée d'une rapide réapparition de l'hyperémie de travail, à condition de pratiquer simultanément un traitement à l'ATP. Ensuite les auteurs rapportent au sujet du tableau clinique d'une hypercholestérinémie xanthomateuse essentielle qui put être influencée considérablement par l'administration de phospholipides essentiels: on ne parvint pas seulement à une atténuation des graves troubles subjectifs, mais également à une normalisation de la cholestérinémie et du lipoïdophérogramme. Finalement, les auteurs discutent de l'importance des phospholipides essentiels pour la prophylaxie et la thérapeutique de l'artériosclérose.

Der Begriff der Arteriosklerose ist ein Sammelbegriff für pathologisch und ätiologisch verschiedene Angioorganopathien. Da es sich aber meist um Kombinationen der verschiedenen Erscheinungsformen handelt und die Differenzierung nicht nur klinisch, sondern auch pathologisch-anatomisch meist Schwierigkeiten bereitet, soll im folgenden der klinische Begriff der Arteriosklerose beibehalten werden.

Die Arteriosklerose entsteht aus einer Vielzahl von Ursachen. Als wesentlicher Faktor werden heute **Veränderungen des Lipidstoffwechsels** angesehen, und es wird deshalb die

Normalisierung krankhafter Lipidveränderungen im Plasma als prophylaktische und therapeutische Maßnahme angestrebt. Es ist gefunden worden, daß den mehrfach ungesättigten Fettsäuren eine starke plasmalipidsenkende Wirkung zukommt. So sind z. B. die essentielle Linolsäure und die unter Mitwirkung von Vitamin B_6 gebildete Arachidonsäure besonders wirksam. Auch der 3fach ungesättigten Linolensäure kommt hier nach *Schettler* u. *Eggstein* (13) eine gewisse Bedeutung zu.

Schrade u. Mitarb. (14, 15) fanden im Plasma von Arteriosklerotikern niedrigere Werte an mehrfach ungesättigten Fettsäuren als im Plasma klinisch Gesunder. Bestand bei Gefäßkrankheiten eine Hyperlipidämie, so ging sie überwiegend mit einer Vermehrung der gesättigten und der einfach ungesättigten Fettsäuren im Blut einher. Der Gehalt des Plasmafettes an Linol- und Arachidonsäure war signifikant vermindert. Zu ähnlichen Ergebnissen kam *Schettler* (12) bei Diabetikern.

Starke Beachtung verdienen die Ergebnisse von *Rutstein u. Mitarb.* (10), die den Einbau von Cholesterin in Aortenzellkulturen durch Linolensäure verhindern konnten, während er durch die gesättigte Stearinsäure gefördert wurde.

In letzter Zeit haben die sogenannten „essentiellen" Phospholipide (*Eikermann* [1]) besondere Bedeutung erlangt. Diese Phospholipide sind reich an ungesättigten Fettsäuren, insbesondere reich an Linolsäure und haben deshalb eine besonders aktive Stoffwechselwirkung. Eine ganze Anzahl von Untersuchern (*Fasoli u. Mitarb.* [2], *Küchmeister u. Mitarb.* [6], *Knüchel* [5], *Schettler* [11] *u. a.*) haben eine eindeutige Senkung von Cholesterin, Neutralfetten, bestimmten Lipoproteidklassen, besonders auch kohlenhydrathaltigen Komplexverbindungen, nachgewiesen.

Schrade u. Mitarb. (14) konnten zeigen, daß eine deutliche Senkung des Gesamtfett- und Gesamtfettsäurengehaltes durch derartige Phosphatide nicht nur bei Arteriosklerotikern mit Hyperlipidämie, sondern auch bei Gesunden mit normalem Serumlipidgehalt erreicht werden kann. Das Neutralfett hat an der Senkung den größten Anteil. In den ersten 8 Wochen der Behandlung kommt es auch zu einer deutlichen Verminderung des Gesamtcholesterins, während die Phosphatide keine Änderungen zeigen. Linol- und Arachidonsäure steigen im Serum an, wodurch das Verhältnis zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren normalisiert wird.

Lasch u. Mitarb. (7) konnten nachweisen, daß die Aktivierung des Blutgerinnungssystems nach Fettmahlzeiten unter Vorbehandlung mit „essentiellen" Phospholipiden ausbleibt und daß sich die Beschleunigung der Plasmathrombokinasebildung durch Zusatz von Fettfraktionen aus Nahrungsmitteln in vitro nach Inkubation mit „essentiellen" Phospholipiden ebenfalls unterdrücken läßt.

Eigene Untersuchungen bei Arteriosklerotikern mit Hyperlipidämie zeigten entsprechend den Ergebnissen der vorerwähnten Autoren unter der Therapie mit „essentiellen" Phospholipiden eine deutliche Senkung der pathologisch erhöhten Serumlipidwerte. Besonders eindrucksvoll war die Normalisierung bei der essentiellen xanthomatösen Hypercholesterinämie. Gerade auch für diese Gruppe von Erkrankungen ist die Einführung der „essentiellen" Phospholipide in die Therapie von besonderem Interesse.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein **Krankheitsfall** besonders hervorgehoben werden, der durch die Vielzahl der Beschwerden und sein verhältnismäßig seltenes Auftreten besonderes Interesse verdient und der durch die „essentiellen" Phospholipide günstig beeinflußt werden konnte.

Es handelt sich um eine 47j., adipöse Patientin, die wegen arterieller Durchblutungsstörungen in unsere Behandlung kam, und die über Wadenkrämpfe nach längerem Gehen und heftige, vom Becken zu den unteren Extremitäten ausstrahlenden Schmerzen klagte. Außerdem bestanden rheumatische Beschwerden, und fast täglich kam es zu kolikartigen Schmerzen im Oberbauch bzw. in der Nabelgegend. An der Streckseite beider Arme und vor allem am linken Handrücken befanden sich stecknadelkopf- bis reiskorngroße, gelbrötliche, halbkugelige, sich vorwölbende Knötchen, bei denen es sich um tuberöse Xanthome handelte. Außerdem bestand eine Hepatosplenomegalie ohne nachweisbare Leberfunktionsstörung und ein geringgradiger Exophthalmus. Röntgenologisch zeigte sich eine für das Alter der Patientin ganz erheblich ausgedehnte Gefäßsklerose in den Arterien der Unterschenkel und der Füße, eine Verschmälerung des Bandscheibenraumes von L_3/L_4 mit Sklerosierung des Knochens und eine eigentümliche Marmorierung der Schädelknochen, der rechten Beckenschaufel und des Femurs, ähnlich den Knochenveränderungen bei der *Hand-Schüller-Christian*schen Speicher-Krankheit. Nach den elektrokardiographischen Untersuchungen ergab sich ein eindeutiger Anhalt für eine Koronarsklerose. Der Lipidstatus und die Lipoproteid-Elektrophorese ergaben folgende Werte:

		Normalwerte
Gesamtlipide:	1112—1330 mg%	500—800 mg%
Neutralfett:	572 mg%	200—400 mg%
Gesamtcholesterin:	320,3—355 mg%	150—210 mg%
Lipidphosphor:	9,3 mg% (entsprechend 232,5 mg% Phospholipide)	3— 7 mg%

Lipoproteidelektrophorese:		Normalwerte
α-Lipoproteide	6,0%	15—20%
β-Lipoproteide	55,0%	40—50%
γ-Lipoproteide	39,0% (= Restfett)	26—36%

Das Serum zeigte keine Trübung, das Blutbild außer einer Thrombopenie keine weiteren Veränderungen. Rest-N, Kalzium, Phosphor, Phosphatase lagen im Bereich der Norm.

Über Heredodegenerationskrankheiten konnte die Patientin keine Angaben machen. Durch weitere klinische Untersuchungen wurden Krankheiten, die Störungen des Fettstoffwechsels hervorrufen, beispielsweise Hypothyreose, Nephrose, Diabetes mellitus usw., ausgeschlossen. Die histologische Untersuchung des aus dem Beckenkamm gewonnenen Gewebes ließ zahlreiche Inseln mit Einlagerungen von Cholesterin erkennen. Es handelt sich also nach den oben angeführten Befunden und nach dem Krankheitsverlauf um eine essentielle, xanthomatöse Hypercholesterinämie. Die eigentümlichen Strukturveränderungen an Schädel-, Becken- und Oberschenkelknochen und das histologische Untersuchungsergebnis weisen auf Beziehungen zur granulomatösen Cholesterin-Speicherkrankheit (*Hand-Schüller-Christian*-Syndrom) hin.

Da das Krankheitsgeschehen in seiner Gesamtheit einer Therapie nicht zugänglich ist, versuchten wir die Faktoren zu beeinflussen, die für die Patientin die unmittelbarste Gefahr darstellten, nämlich die arteriosklerotischen Gefäßkomplikationen. Während bei der Cholesteringranulomatose im allgemeinen an Herz- und Gefäßsystemen keine typischen Veränderungen zu erwarten sind, zeigten sich bei den vergleichenden Untersuchungen über die Koronarsklerose bei der essentiellen Hypercholesterinämie und der idiopathischen Hyperlipidämie eindeutige Unterschiede. So hatten 43% der Fälle mit essentieller Hypercholesterinämie eine Koronarsklerose, während sie bei der idiopathischen Hyperlipidämie nur in 34% der Fälle festgestellt wurde (*Fischer* [3]). Bei unserer Patientin standen die Beschwerden, die durch eine ausgeprägte Gefäßsklerose hervorgerufen wurden, im Vordergrund. Da einer fett- oder cholesterinarmen Diät wegen der von der Cholesterinzufuhr unabhängigen endogenen Cholesterinbildung keine wesentliche Bedeutung beigemessen werden kann, nahmen wir von besonderen diätetischen Maßnahmen Abstand. Wir führten eine Behandlung mit „essentiellen" Phospholipiden durch, wobei unsere Patientin täglich 250 mg intravenös verab-

reicht bekam. Bereits nach 10 Injektionen kam es zu einem Abfall des erhöhten Cholesterinspiegels und nach weiteren 25 Injektionen lag der Wert an der oberen Grenze der Norm. Im weiteren Verlauf wurden Kapseln mit je 175 mg „essentiellen" Phospholipiden in der Dosierung von täglich 2mal 3 Kapseln verordnet, wobei es zu einer anhaltenden Normalisierung des Cholesterinspiegels und zu einer annähernden Normalisierung der Lipoproteid-Elektrophorese kam:

α-Lipoproteide	24,3%
β-Lipoproteide	44,2%
γ-Lipoproteide	31,5% (= Restfett)

Die kolikartigen Schmerzzustände im Abdomen verschwanden, die stenokardischen Beschwerden und die Wadenkrämpfe besserten sich. Eine Rückbildung der Xanthome konnte dagegen nicht festgestellt werden. (Die Patientin steht jetzt seit 15 Monaten in unserer Kontrolle.)

Nachdem somit durch eine ganze Reihe von Arbeiten sowie durch eigene Erfahrungen erwiesen war, daß die „essentiellen" Phospholipide eine Wirkung auf das pathologische Lipidspektrum des Blutes haben, erhob sich die Frage, ob den beobachteten Effekten eine praktische **Bedeutung für die Therapie der Arteriosklerose** zukommt.

Selbstverständlich ist auf Grund unserer heutigen Kenntnisse anzunehmen, daß ein pathologisches Lipidspektrum im Serum die Arteriosklerose fördern und daß eine Normalisierung auf den weiteren Verlauf der Arteriosklerose einen günstigen Einfluß ausüben wird. Der Nachweis war aber nicht erbracht, ob wirklich ein faßbarer therapeutischer Effekt zu erzielen ist.

Wir haben deshalb eine Gruppe von Patienten mit peripherer Arteriosklerose im Mittel 8 Wochen lang mit „essentiellen" Phospholipiden behandelt (tägliche Injektion von 250 mg). Die Diagnose stützte sich auf den klinischen Befund, die Arteriographie, Oszillographie und die Isotopenresorptionsmethode. Zum objektiven Nachweis der Wirkung „essentieller" Phospholipide wurden Oszillographie und Isotopenresorptionsmethode herangezogen. Die Arteriographie, die nach der Methode von *Seldinger* (16) durchgeführt wurde, konnte jeweils nur einmal zur Anwendung kommen.

Die Oszillographie erfaßt vorwiegend die größeren Gefäße. Die Isotopenresorptionsmethode erfaßt dagegen die Durchströmung im Bereich der Endstrombahn. Es wurde hierbei ein kombinierter Funktionstest zur Anwendung gebracht, der die Resorption in Ruhe, die Phase der reaktiven Hyperämie nach arterieller Sperre, die Phase der Arbeitshyperämie und der reaktiven Hyperämie nach Arbeit und arterieller Sperre (als einen noch stärkeren Erweiterungsreiz) erfaßt. Die von uns entwickelte **Methode der kombinierten Funktionsprüfung** *(Pabst* [9]) wurde folgendermaßen durchgeführt:

1. Es wird ein Depot von J^{131} als Jodid in physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär in die fibulare Muskelgruppe des Unterschenkels injiziert und die Resorption so lange gemessen, bis die Neigung der Resorptionskurve einwandfrei definiert ist.

2. Dann wird eine schlagartige arterielle Sperre gesetzt, die nach 5mal 50 Sekunden ebenso schlagartig wieder gelöst wird. Anschließend wird so lange weitergemessen, bis sich die Resorption auf eine mittlere Ruhelage eingestellt hat.

3. Anschließend müssen die Extensoren des Unterschenkels 3mal 50 Sekunden lang eine Haltearbeit zur Prüfung der Arbeitshyperämie verrichten, und schließlich wird

4. unmittelbar an die Arbeitsperiode ohne Erholungsphase eine arterielle Blutsperre angeschlossen, um damit das Gewebe in einen Zustand extremer Stoffwechselschuld zu bringen.

Normalerweise findet sich bei dieser Funktionsprüfung folgendes Ergebnis (Abb. 1):

1. Die reaktive Hyperämie setzt in allen Normalfällen sofort nach Lösung der Sperre ein und dauert 50 bis 150 Sekunden. Jede Verzögerung ist mit Sicherheit pathologisch.

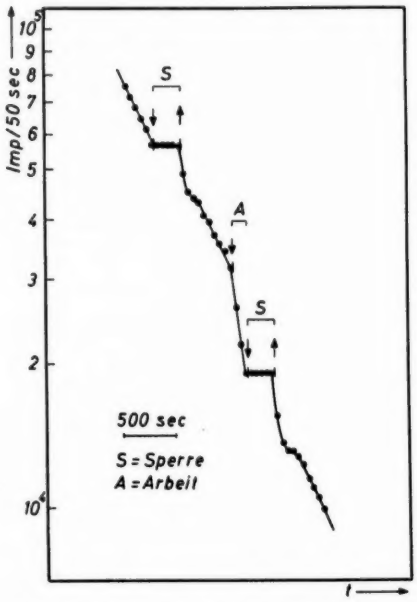


Abb. 1: Resorptionstest i. m. mit J^{131} bei einer gesunden Versuchsperson. (Kombinierter Funktionstest.) S = arterielle Sperre mit nachfolgender reaktiver Hyperämie. A = Arbeitshyperämie unter dosierter Muskelarbeit (Haltearbeit). Die Pfeile zeigen Beginn und Ende der Sperre bzw. Arbeit an. Erläuterung siehe Text.

Bei obliterierenden Gefäßerkrankungen finden sich die typischen Abweichungen von der Norm, die unbedingt pathognomonisch sind:

a) Der Beginn der Hyperämie ist meist verzögert, oft setzt sie erst nach 50 Sekunden ein, meist aber beginnt sie während der ersten 50 Sekunden nach der Sperre. Dies ist in der Kurve daran erkennbar, daß die Steilheit des ersten 50-Sekunden-Stückes geringer ist als die des zweiten.

b) Die Dauer der Hyperämie ist oft verlängert.

c) Bei schwersten Fällen wird überhaupt keine reaktive Hyperämie beobachtet. Nach Lösen der Sperre beginnt unmittelbar die Endstrecke, die Steilheit der Kurve ändert sich nicht mehr, da die Strombahn bereits maximal erweitert ist.

2. Die Arbeitshyperämie setzt beim Normalen etwa 25 Sekunden nach Beginn der Belastung ein und endet bereits 25 bis 75 Sekunden nach Ende der Belastung. Die Durchflußmenge während der Arbeitshyperämie erreicht bei der genau definierten Haltearbeit durchschnittlich das 4fache der Ruhedurchströmung.

Bei obliterierenden Gefäßerkrankungen werden im Vergleich zur reaktiven Hyperämie oft noch recht kräftige Durchblutungssteigerungen erzielt, es zeichnet sich aber auch hier die Neigung zu verspätetem Einsetzen und über das Arbeitsende hinaus verlängertem Anhalten der Arbeitshyperämie ab. Letzteres kommt beim vorliegenden Test erst in der Endstrecke nach der zweiten Sperre zum Ausdruck, da keine Erholungsphase eingeschaltet wird. Bei sehr schweren Fällen zeichnet sich keine Hyperämie ab, und es kann sogar zum Sistieren des Durchstroms kommen.

3. Die reaktive Hyperämie nach Arbeit + Sperre ist durch die maximale Belastung größer als im einfachen Sperrtest; im Durchschnitt fast 3mal so groß. Der größte Einzelschritt findet sich wieder in den ersten 50 Sekunden nach Lösen der Sperre. Bei

obliterierenden Prozessen ist der Ablauf der reaktiven Hyperämie zeitlich sehr protrahiert.

Es gelingt also mit dieser kombinierten Methode, einen tieferen Einblick in die Regulationsvorgänge im Bereich der terminalen Strombahn zu gewinnen und bei Gefäßkrankheiten die wirkliche Reaktionsfähigkeit der nutritiven Gefäße zu beurteilen.

Wir haben nun auf Grund der Ergebnisse der vorgenannten Untersuchungsmethode unter unseren Patienten mit Arteriosklerose 2 Gruppen gebildet:

1. Die leichten bis mittelschweren Fälle, bei denen es unter der dosierten Muskelarbeit noch zur zeitgerechten Ausbildung einer Arbeitshyperämie kommt;

2. die schweren Fälle, die nicht mehr in der Lage sind, zeitgerecht eine Arbeitshyperämie auszulösen.

Bei der ersten Gruppe wurde von folgenden Kurvenstrecken die Kurvenkonstante k berechnet:

1. Von der Ruhestrecke nach der ersten reaktiven Hyperämie.
2. Von der Arbeitshyperämie.
3. Von der reaktiven Hyperämie nach arterieller Sperre.
4. Von der reaktiven Hyperämie nach Arbeit + Sperre.

Die Berechnung erfolgte nach folgender Gleichung:

$$k = \frac{\log J_1 - \log J_2}{T_2 - T_1}$$

wobei J_1 die Impulse zur Zeit T_1 und J_2 die Impulse zur Zeit T_2 bedeuten. Nachdem $T_2 - T_1$ konstant als 500 Sekunden genommen wurde, konnte die Zeit bei der Berechnung vernachlässigt werden und die Gleichung vereinfacht sich zu

$$k = \log J_1 - \log J_2 \, .$$

Die Mittelwerte der gefundenen Ergebnisse vor und nach der Behandlung sind in Tab. 1 angegeben.

Tabelle 1
Verhalten der Mittelwerte der verschiedenen Kurvenkonstanten im Isotopenfunktionstest vor und nach Behandlung mit essentiellen Phospholipiden bei 25 Patienten mit Arteriosklerose

Kurvenstrecke	k vor Behandlung	k nach Behandlung	Steigerung
Ruhe	0,1224	0,1393	+ 13,8%
Arbeit	0,4683	0,5357	+ 14,4%
reakt. Hyper. I	0,4350	0,5475	+ 25,8%
reakt. Hyper. II	0,5276	0,6976	+ 32,2%

Die Ergebnisse zeigen somit eine leichte Steigerung der Ruhedurchströmung von 13,8%, der die Zunahme der Arbeitshyperämie von 14,4% entspricht. Der Quotient $\frac{k \text{ Arbeit}}{k \text{ Ruhe}}$ bleibt konstant 3,8.

Demgegenüber ist die reaktive Hyperämie nach arterieller Sperre mit + 25,8% und die Hyperämie nach Arbeit + Sperre mit +32,2% wesentlich mehr gesteigert. Aus diesem Verhalten bei der Funktionsprüfung ist zu schließen, daß es tatsächlich zu einer Beeinflussung der Gefäßwände im Sinne einer Elastizitätszunahme kommt. Durch die Unterbrechung des Blutstroms bei der arteriellen Sperre kommt es bei unverändertem Stoffwechsel zur Ansammlung von Stoffwechselprodukten, die normalerweise eine starke Gefäßerweiterung bewirken. Dazu kommt, daß der lokale Gefäßtonus bei dem niedrigen Druck während der Sperre gering ist und der wieder ansteigende Druck nach Lösen der Sperre ein dehnbares Gefäßsystem vorfindet (*Folkow* [4]). Wenn demnach die reaktive Hyperämie nach der Behandlung stärker ansteigt als die Ruhedurchströmung, muß das Gefäßsystem an Dehnungsfähigkeit zugenommen haben.

Bei der zweiten Patientengruppe mit schweren Durchblutungsstörungen (6 Patienten), bei denen es nicht zur Ausbildung einer regelrechten Arbeitshyperämie kommt, findet sich durch Behandlung mit „essentiellen" Phospholipiden keine deutliche Besserung. Die Veränderungen der Gefäße sind hier so erheblich, daß keine Wirkung zu erwarten ist, insbesondere nicht die Beseitigung von Obliterationen. Das therapeutische Bemühen bei größeren Obliterationen muß sich darauf ausrichten, die vorhandenen Kollateralen auszubauen und belastungsfähig zu machen. Dies gelingt am ehesten durch spezielle gefäßerweiternde Maßnahmen der physikalischen Therapie (8) oder durch Pharmaka wie z. B. die Adenosin-tri-phosphorsäure (ATP). Wir haben deshalb bei derartigen Patienten 1 mg ATP gleichzeitig mit den „essentiellen" Phospholipiden täglich i. v. gegeben und damit auch bei schweren Fällen Besserungen erzielt. Bei der Funktionsprüfung war vor allem das Wiederauftreten einer prompt einsetzenden Arbeitshyperämie eindrucksvoll. Die Abb. 2 gibt einen derartigen Fall vor und

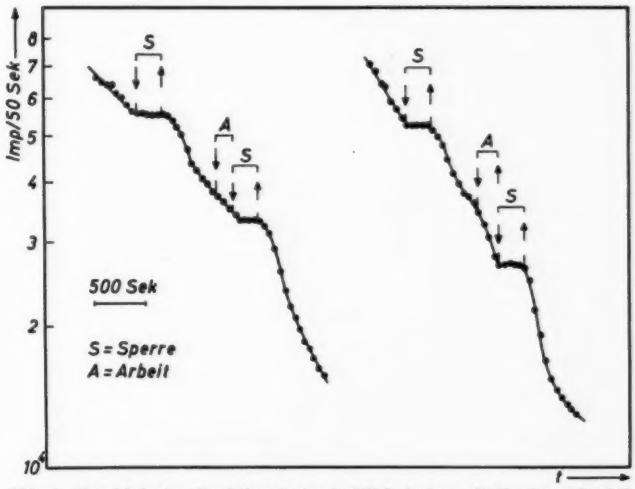


Abb. 2: Kombinierter Funktionstest mit J^{131} bei einem Patienten mit obliterierender Arteriosklerose vor und nach Behandlung mit ATP und „essentiellen" Phospholipiden. Vor Behandlung sehr verzögert einsetzende reaktive Hyperämie und kein zeitgerechtes Auftreten einer Arbeitshyperämie. Nach Behandlung etwas rascher einsetzende reaktive Hyperämie und Wiederauftreten einer Arbeitshyperämie. (Siehe Text.)

nach Behandlung wieder. Selbstverständlich ist auch bei diesen Fällen die Verabreichung der „essentiellen" Phospholipide sinnvoll, da ja zum mindesten einem Fortschreiten der Gefäßprozesse vorgebeugt wird.

Die oszillographischen Untersuchungen, die vor und im Verlauf bzw. nach der Behandlung durchgeführt wurden, ließen in der Hälfte der Fälle eine Verbesserung erkennen. Wenn Oszillographie und Isotopenresorptionsmethode auch prinzipielle Unterschiede in der Aussagemöglichkeit aufweisen (die eine Methode erfaßt die Pulsation der größeren Arterien, die andere Methode erfaßt die Verhältnisse im Bereich der nutritiven Kapillaren), so entsprechen sich doch diese Ergebnisse, da wir auch mit der Isotopenmethode in der Hälfte der untersuchten Fälle eine bemerkenswerte Verbesserung beobachten konnten.

Die vorliegenden Ergebnisse haben uns also gezeigt, daß der von den „essentiellen" Phospholipiden bekannte Effekt einer Normalisierung pathologischer Lipidspektren praktische Bedeutung für die Klinik hat, da es bei Langzeitbehandlung möglich ist, über eine Beeinflussung der Gefäßwand eine Verbesserung der nutritiven Durchblutung zu erreichen. Somit haben die „essentiellen" Phospholipide nicht nur für die Prophylaxe, sondern auch für die Therapie der Arteriosklerose eine besondere Bedeutung.

Schrifttum: 1. Eikermann, H.: Fortschr. Med., 74 (1956), S. 381. — 2. Fasoli, A., Salteri, F. u. Cesana, A.: Arzneimittel-Forsch., 8 (1958), S. 76. — 3. Fischer, H.: Therapiewoche, 10 (1959), 2, S. 126. — 4. Folkow, B.: Acta physiol. Scand., 17 (1942), S. 289. — 5. Knüchel, F.: Therapiewoche, 5 (1955), 23/24, S. 570. — 6. Küchmeister, H., Goldeck, H. u. Hammers, K.: Med. Klin., 51 (1956), 35, S. 1455—1460. — 7. Lasch, H. G., Schimpf, K. u. Winnewieser, W.: Medizinische, 23 (1958), S. 944. — 8. Pabst, H. W.: Med. Klin., 54 (1959), 29, S. 1313—1319. — 9. Pabst, H. W.: Deutscher u. Österr. Kongr. f. Balneol., Med. Klimat. u. Phys. Med., Salzburg (1960) (Arch. Phys. Ther. im Druck). — 10. Rutstein, D. D., Ingenito, E. F., Craig, J. M. u. Martinelli, M.: Lancet (1958), 1, S. 545. — 11. Schettler, G.: Medizinische (1955), 36, S. 1247. — 12. Schettler, G.: Therapiewoche, 9 (1959), 6, S. 281. — 13. Schettler, G. u. Eggstein, M.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 702 u. 750. — 14. Schrade, W., Biegler, R. u. Böhle, E.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), 32, S. 1355 u. 33, S. 1396. — 15. Schrade, W., Biegler, R. u. Böhle, E.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), 5, S. 117. — 16. Seldinger, S. J.: Acta radiol. Stockholm, 39 (1953), S. 368.

Anschr. d. Verff.: Priv.-Doz. Dr. med. H. W. Pabst u. Dres. med. Ch. Strohm u. J. Klemm, Inst. f. Physikalische Therapie d. Universität, München 15, Ziemssenstr. 1.

DK 616.13 - 004.6 - 085

TECHNIK

Aus der Heilstätte Donaustauf der Landesversicherungsanstalt Niederbayern/Oberpfalz (Chefarzt: Dr. med. *Fr. J. Bassermann*)

Methode zur Bestimmung der Kohlendioxyd-Konzentrationszunahme in der Exspirationsluft

von TH. STEINBACHER

Zusammenfassung: Es wird eine Methode beschrieben, mittels der Differentialrechnung die mit dem Uras-M gemessene und fortlaufend kurvenmäßig aufgezeichnete CO_2-Konzentration in der Exspirationsluft zu analysieren. Der Differentialquotient C'_{CO_2} des ansteigenden Kurvenstückes als Ausdruck für die CO_2-Konzentrationszunahme in der Zeiteinheit ist beim Vorliegen obstruktiver ventilatorischer Verteilungsstörungen herabgesetzt.

Summary: A Method for the Determination of the Increase in the Carbon Dioxide Concentration in the Expired Air. A method is described for the analysis of the CO_2 concentration in the expired air, which is measured and continuously recorded with the Uras-M apparatus, by means of differential calculation. The differential quotient $C'CO_2$ of the ascending part of the curve is an expression of the increase of the CO_2 concentration per unit of time. This quotient is reduced in the case of disorders of ventilatory distribution due to obstruction.

Résumé: Méthode de détermination de l'accroissement de la concentration du bioxyde de carbone dans l'air expiré: L'auteur décrit une méthode pour analyser dans l'air expiré au moyen du calcul différentiel la concentration de CO_2 mesurée avec l'Uras-M et enregistrée en permanence dans une courbe. Le quotient différentiel $C'CO_2$ de la branche ascendante de la courbe, en tant qu'expression de l'accroissement de la concentration de CO_2 dans l'unité de temps, est abaissée quand il existe des troubles obstructifs de répartition de la ventilation.

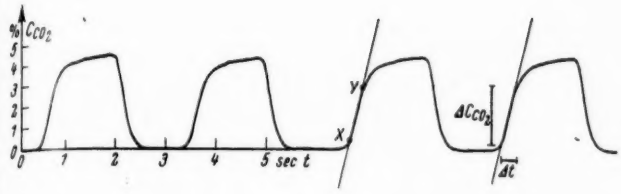
Gasanalytische Methoden werden zunehmend für Lungenfunktionsprüfungen herangezogen. Das schnellanzeigende Kohlensäure-**Meßgerät Uras-M***) ermöglicht die Bestimmung und fortlaufende Registrierung der Kohlendioxyd-Konzentration in der Exspirationsluft während der Spirometrie in Ruhe und unter Belastung ohne zusätzlichen Aufwand an Personal und Arbeitszeit. Neben der CO_2-Konzentration in der Alveolarluft, die an der Kurve direkt abgelesen werden kann, ist es nach *G. Fruhmann* und *A. Bernsmeier* (1960) möglich, rechnerisch bzw. durch Analyse der CO_2-Kurve weitere wichtige Daten, wie die mittlere exspiratorische CO_2-Konzentration, die CO_2-Ausscheidung, die alveoläre Ventilation und das $CO_2:O_2$-Verhältnis zu bestimmen. *G. Reichel* und *W. T. Ulmer* (1960) haben darauf hingewiesen, daß sich der Kurventyp bei einer obstruktiven ventilatorischen Verteilungsstörung vom normalen Kurvenverlauf deutlich unterscheidet, und zwar vornehmlich durch einen flacheren Anstieg der Kurve. Nachfolgend wird eine Möglichkeit mitgeteilt, diesen Unterschied im Kurvenverlauf rechnerisch zu erfassen und in einem einfachen Zahlenwert auszudrücken.

Die **Versuchsanordnung** besteht aus dem Uras-M und einem speziell dafür entwickelten Registriergerät. Dem Probanden wird die Nase mit einer Nasenklemme verschlossen. Exspirationsluft wird aus dem Mund, bzw., bei gleichzeitig durchzuführender spirometrischer Untersuchung aus einem Abzweigstutzen in unmittelbarer Nähe des Mundstücks über den Analysator des Uras-M abgesaugt. Die CO_2-Konzentration wird fortlaufend gemessen und bei einer Papiergeschwindigkeit von 10 mm/sec registriert.
Abb. 1 zeigt eine solche CO_2-Kurve. Diese kann mathematisch durch die Gleichung

$$C_{CO_2} = f(t)$$

ausgedrückt werden.

*) Hersteller: *Hartmann* und *Braun*, A.G., Frankfurt a. M. Vertrieb: Fa. *Erich Jaeger*, Würzburg.



Der **Kurvenverlauf** während eines Atemzuges läßt sich in mehrere Zeitabschnitte unterteilen. Dies haben *G. Reichel* und *W. T. Ulmer* (1960) erneut eingehend beschrieben. Hier interessiert der Zeitabschnitt, in welchem die Kurve angenähert linear ansteigt. Das Teilstück XY der CO_2-Kurve ist einer Geraden durch die Punkte X und Y angenähert identisch (Abb. 1). Die CO_2-Konzentration nimmt in diesem Zeitraum mit gleichbleibender Geschwindigkeit zu, d. h., es wird CO_2 in gleichmäßig zunehmender Konzentration exspiriert. Die Konzentrationszunahme in der Zeiteinheit läßt sich für dieses Kurvenstück dadurch sehr einfach bestimmen, indem die Steigung der Geraden XY berechnet wird.

$$\frac{C_{CO_2y} - C_{CO_2x}}{t_y - t_x}$$

Der Ausdruck als Differenzenquotient ist näherungsweise gleich der Ableitung (Differentialquotient)

$$C'_{CO_2} = \frac{dC_{CO_2}}{dt}$$

der Kurve in den Punkten des Kurvenstückes XY.

Die Angabe des Differentialquotienten hat wesentliche Vorteile gegenüber anderen Bezugsgrößen, z. B., dem Winkel, welchen das ansteigende Kurvenstück mit der Nullinie bildet. Ersterer ist nur von der Konzentrationszunahme in der Zeiteinheit und nicht auch von anderen Faktoren, etwa dem Verstärkerwirkungsgrad oder der Vorschubgeschwindigkeit des Registrierpapiers, abhängig.

Die hier durchgeführten Untersuchungen ergeben, daß der Wert C'_{CO_2} bei gesunden Versuchspersonen etwa 14 bis 16 beträgt, während dieser bei Kranken mit obstruktiven ventilatorischen Verteilungsstörungen deutlich herabgesetzt ist. Die langsamere Zunahme der CO_2-Konzentration in der Ausatmungsluft erklärt sich durch die geringere Exspirationsgeschwindigkeit bei Kranken mit der genannten Störung. Die Kasuistik mit der variationsstatistischen Auswertung der Meßwerte wird später an anderer Stelle vorgelegt.

Schrifttum: Fruhmann, G. u. Bernsmeier, A.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 2493. — Reichel, G. u. Ulmer, W. T.: Wien. Z. inn. Med., 41 (1960), S. 7.

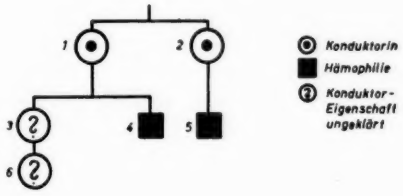
Herrn Dr. phil. *H. Kerner* vom Mathematischen Institut der Universität München wird herzlich gedankt für die Überprüfung der hier beschriebenen mathematischen Überlegungen.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Theodor Steinbacher, Heilstätte Donaustauf b. Regensburg.

DK 616.24 - 073 : 612.223.11

FRAGEKASTEN

Frage 45: Bei einer 21j. Frau (6), mütterlicherseits aus einer Bluterfamilie stammend, besteht Kinderwunsch. Ein Bruder (4) der Mutter (3) der Fragestellerin sei an Hämophilie erkrankt und gestorben. Auch ein Sohn (5) der Schwester (2) der Großmutter (1) sei ein Bluter gewesen und mit 12 J. gestorben. Es handelt sich um die Bluterfamilie W. aus der Pfalz. Soll der Fragestellerin geraten werden, auf Kinder zu verzichten? Welche erbbiologische Prognose kann für die „gewünschten" Kinder gestellt werden?



Antwort: Die gestellte Frage kann am einfachsten an Hand obiger Skizze beantwortet werden. Daß die beiden Schwestern (1) und (2) Konduktorinnen der rezessiv-geschlechtsgebundenen **Hämophilie-Anlage** sind, ist selbstverständlich, denn beide haben je einen kranken Sohn, der sein Geschlechtschromosom von der Mutter erhielt. Jede der beiden Schwestern hat aber auch ein Geschlechtschromosom, das frei von der Hämophilie-Anlage ist. Ob die Tochter (3) von ihrer Mutter (1) das „kranke" (sit venia verbo) oder das „gesunde" X-Chromosom erhielt, läßt sich an Hand der Stammtafel nicht feststellen, da über ihre männliche Nachkommenschaft, falls sie eine solche haben sollte, keine Angaben vorliegen; hätte sie z. B. nur gesunde Söhne, so wäre dies noch keineswegs ein Beweis dafür, daß sie keine Konduktorin ist, vielmehr wäre nur das Vorhandensein eines kranken Sohnes ein Beweis für ihre Konduktoreigenschaft. Es ist durchaus möglich (schematische *Mendel*-Ziffer 50 : 50), daß sie das mit keiner Hämophilie-Anlage behaftete Geschlechtschromosom ihrer Mutter (1) erhalten hat, somit keine Konduktorin, sondern frei vom Hämophilie-Gen ist und daß in diesem günstigen Fall auch alle ihre Nachkommen, so auch die 21j. Tochter (6), kein Hämophilie-Gen von ihr erhalten haben können. Die *Mendel*-Proportion 50 : 50 (oder 1 : 1) ist aber natürlich so zu verstehen, daß bei der betreffenden Frau (3) im Augenblicke ihrer Zeugung die Wahrscheinlichkeit von 50 : 50 bestand, das „gesunde" oder das „kranke" Geschlechtschromosom zu erhalten. Welches sie erhielt, ob sie also Konduktorin oder frei von der Hämophilie-Anlage ist, läßt sich aus den genannten Gründen, wie gesagt, genealogisch nicht feststellen. Es soll demnach die Proportion 50 : 50 nicht dahingehend mißverstanden werden, wie dies nur allzu leicht geschieht, daß auch nach erfolgter Befruchtung immer noch die Wahrscheinlichkeit von 50% hinsichtlich der Konduktor-Eigenschaft von (3) bestand; das ist natürlich nicht der Fall: vielmehr ist sie entweder Konduktorin, oder sie ist es nicht.

Bezüglich der 21j. Tochter (6) von (3) ist nun, da von ihrer Mutter (3) nicht bekannt ist, ob sie Konduktorin ist oder

nicht, folgendes zu sagen: Ist die Mutter (3) keine Konduktorin, so bleiben natürlich auch die Tochter (6) und deren Nachkommen, um die es ja bei der eingangs gestellten Frage geht, frei vom Hämophilie-Gen. Daß in diesem günstigen Fall die Zugehörigkeit der Tochter (6) zu der Hämophilie-Sippe eugenisch ganz unbedenklich wäre und sie weder kranke Söhne noch Töchter mit der Konduktor-Eigenschaft gebären könnte, ist klar. Wenn aber ihre Mutter (3) Konduktorin wäre, was aus den genannten Gründen möglich, aber an Hand der Stammtafel nicht feststellbar ist, dann gelten bei der 21j. Fragestellerin (6) die gleichen Überlegungen wie bei ihrer Mutter (3): sie hatte im Augenblick der Zeugung die Chance von 50%, von ihrer Mutter (3) deren „gesundes" Geschlechtschromosom zu erhalten, und das gleiche Risiko von 50%, Konduktorin zu werden. Wie sie genotypisch tatsächlich beschaffen ist, läßt sich — wie oben ausgeführt — zunächst nicht feststellen. Erst wenn sie einen an Hämophilie erkrankten Sohn bekommen würde, wäre damit der Nachweis erbracht, daß sie selbst (6) und somit auch ihre Mutter (3) Konduktorinnen sind. Wäre dies der Fall, dann hätte jeder ihrer künftigen Söhne bei der Befruchtung das Risiko von 50%, ein Hämophilie-Kranker zu werden, und jede ihrer künftigen (phänotypisch natürlich gesunden) Töchter das gleiche Risiko, Konduktorin zu werden.

Auf Grund dieser Überlegungen kann nur folgende Erbberatung erteilt werden: Der 21j. Fragestellerin kann zunächst keinesfalls davon abgeraten werden, Kinder in die Welt zu setzen, denn es ist im Hinblick auf obige Ausführungen durchaus möglich bzw. in hohem Maße wahrscheinlich, daß sie das Hämophilie-Gen nicht erhalten und daher diesbezüglich ausschließlich gesunde Kinder zu erwarten hat. Sollte aber bei einem Sohne die Hämophilie auftreten, so wäre erst damit der sichere Nachweis erbracht, daß sie (6) und ihre Mutter (3) Konduktorinnen sind. In diesem Falle müßte sodann von weiteren Kindern abgeraten werden.

Gewiß ist diese Beratung, die an Hand der genealogischen Verhältnisse erteilt werden konnte, letzten Endes unbefriedigend. Dies liegt vor allem daran, daß die heterozygoten weiblichen Anlageträgerinnen (Konduktorinnen) im allgemeinen als solche nicht erkannt und von den auch genotypisch einwandfreien weiblichen Sippenmitgliedern erscheinungsbildlich nicht unterschieden werden können. Es bliebe noch eine Untersuchungsmöglichkeit, deren Ergebnisse allerdings unsicher und wenig beweiskräftig sind: In einem Teil der Fälle finden sich bei den Konduktorinnen Verlängerung der Gerinnungszeit und Anzeichen einer Blutungstendenz. Ließe sich etwas Derartiges bei der 21j. Fragestellerin (6) feststellen und könnte man auf diese Weise bei ihr die Konduktor-Eigenschaft erkennen oder wenigstens bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich machen, dann müßte die obige Erbberatung weitaus vorsichtiger erteilt werden. Finden sich keine derartigen Auffälligkeiten, so läßt sich dadurch die Konduktor-Eigenschaft keineswegs ausschließen. Denn nur bei einem Teil erwiesener Konduktorinnen ließen sich derartige Abweichungen der Gerinnungszeit usw. nachweisen, wobei die diesbezüglichen Angaben verschiedener Autoren wesentlich voneinander abweichen.

Prof. Dr. med. *Karl Thums*, St. Pölten, Heßstraße 2, N.-Ö.

Frage 46: In mehreren Patientenfamilien wurde mir berichtet daß ihre Kanarienvögel bzw. Wellensittiche, deren Käfige in der Nähe des Fernsehgerätes gestanden hatten, unerwartet verendet seien, ohne vorher besondere Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben. Die Besitzer der Vögel waren unabhängig voneinander fest davon überzeugt, daß ihre Tiere Opfer der Fernsehstrahlung geworden seien. Ist etwas Authentisches über schädliche bzw. tödliche Wirkungen der Fernsehstrahlen auf kleine Tiere bekannt und besteht die Meinung der Vogelbesitzer zu Recht?

Antwort: Berichte über das Vorkommen von unerwarteten **Todesfällen bei Vögeln,** die **im Aktionsbereich der Strahlung eines Fernsehapparates** gehalten wurden, erschienen in letzter Zeit, zum Teil in sensationeller Aufmachung, auch in Tageszeitungen, ohne daß jedoch der Beweis erbracht werden konnte, daß tatsächlich die vermutete Todesursache vorlag, sie scheint sogar in keinem einzigen Fall durch Sektion geklärt worden zu sein. Lediglich auf Grund des Kausalzusammenhanges, Strahlung und Tod von Vögeln, wurde oben erwähnte Behauptung aufgestellt. Die sehr objektiv redigierte ornithologische Zeitschrift „Die gefiederte Welt" hat wiederholt zu dem Problem Stellung genommen und hierzu auch eine fachliche Umfrage bei Physikern und tierphysiologisch arbeitenden Zoologen gestartet. Aus diesen Angaben geht hervor, daß die Hörgrenzen der Tiere im großen und ganzen mit denen des Menschen übereinstimmen. Nach Angaben von *Schwarzkopff* sollen sogar sämtliche Vögel oberhalb 10 000 Hz weniger gut hören als der Mensch. Als für Kleinvögel tödlich wurde eine Zeilenfrequenz von 15 625 angegeben, wobei ein auch für manche Menschen hörbarer Dauerton entsteht; dieser Ton kann vielleicht auch für manche Tiere unangenehm sein, aber ernsthafte Schädigungen wurden bisher wenigstens noch nicht bewiesen. Bezüglich der Hörgrenzen scheint aber auch bei den einschlägigen Fachgelehrten keine Einigkeit zu bestehen, weil vereinzelte Angaben über eine obere Hörgrenze zwischen 20 000 und 29 000 Schwingungen berichten, die bestimmten, bezeichnenderweise einheimischen Vögeln eigen ist. Die Beweisführung, daß derartige besonders hohe Töne auf Kleinvögel tödlich wirken sollen, dürfte nur außerordentlich schwer zu erbringen sein und nur durch Serienschnitte durch das *Cortische* Organ überhaupt zu objektivieren sein. Diese Beweisführung steht bisher, wie gesagt, aus.

Wenn wirklich gehäufte, sonst ungeklärte Todesfälle durch den Betrieb eines Fernsehgerätes beobachtet wurden, so ist die Erklärung hierfür mutmaßlich auf einer viel einfacheren Basis zu suchen, nämlich in dem bei Kleinvögeln außerordentlich wichtigen Tagesrhythmus, der durch den abendlichen Fernsehbetrieb doch erheblich gestört werden dürfte. Bekannt ist die ungünstige Beeinflussung des Tagesrhythmus der Kinder durch übertriebenes Fernsehen, und erfahrene Schulmänner wissen ja bekanntlich ganz genau, ob Kinder am Abend vor dem Schultag über Gebühr vor dem Fernsehapparat gesessen haben oder rechtzeitig ins Bett geschickt wurden. Vögel unterliegen einem Tagesrhythmus außerordentlich, dieser wird durch optische und akustische Einflüsse, die von seiten des Fernsehgerätes ausgehen, gestört, abgesehen davon, daß das Vogelauge noch einzelne Lichtblitze unterscheiden soll, die der Mensch bereits als verschmolzenes Bild wahrnimmt. *Schwarzkopff* weist ferner auf die große Empfindlichkeit der Vögel auf Vibrationsreize hin, die beim Vogel stärker auftreten als beim Menschen und die bei Ausschaltung des Gehörs perzipiert werden. Er kommt zu dem Schluß, daß hier am ehesten die Möglichkeit für Schädigungen liegt hinsichtlich des Auges und erst in letzter Hinsicht für das Gehör, das, abgesehen von Eulen, bei Vögeln weit schwächer sein soll als beim Menschen. Nach Ansicht des Berichterstatters ist die angeschnittene Frage in wissenschaftlich einwandfreier Form nur von einem Forschungsteam

zu entscheiden, das zunächst eine der wichtigsten möglichen Fehlerquellen auszuscheiden hätte, nämlich zu klären hätte, ob die beobachteten Todesfälle bei Kleinvögeln nicht durch interkurrente, längst bekannte Krankheitsfälle erklärt werden können.

Prof. Dr. med. vet. *K. Ullrich*, Med. Tierklinik der Universität, München, Veterinärstr. 13

Zur Frage 21 Nr. 6 S. 324

Ziff. 24 des Abkommens Ärzte — Berufsgenossenschaften vom 1. 1. 56 gibt zwar jedem niedergelassenen Chirurgen das Recht, Unfallverletzte zu behandeln, ohne daß sie dem **Durchgangsarzt** vorgestellt werden müssen. In der Praxis sieht es aber schlechter aus. In den Betrieben Niedersachsens hängt die namentliche Liste der D-Ärzte aus. Die Verletzten suchen sie in erster Linie auf und sind beunruhigt, daß ihnen Nachteile entstehen könnten, wenn sie sich von einem anderen Chirurgen behandeln lassen. Wenn man versucht hat, sie in dieser Beziehung zu beruhigen, kommen Krankenkasse, Berufsgenossenschaft und zum Schluß die vertrauensärztliche Dienststelle, um auf den D-Arzt hinzuweisen. Die Praktischen Ärzte sind meistens über diese Fragen nicht genügend unterrichtet. In Wirklichkeit ist es so, daß der nicht berufsgenossenschaftlich zugelassene Chirurg große Nachteile bei der Behandlung Unfallverletzter hat. Die in der Anfrage bereits berührte Unmöglichkeit, frische Verletzungen in genügender Menge zu behandeln, ist eine Disqualifizierung der betroffenen Chirurgen. Die Behandlung der Unfallverletzten bleibt eine Domäne der D-Ärzte. Ihre Auswahl durch die Berufsgenossenschaften erscheint keineswegs gerecht. Selbst vor dem Kriege bereits tätige D-Ärzte werden abgelehnt. Ein Einspruch gegen ihre Entscheidung ist nicht möglich, wie die Bundesärztekammer meint. Mit diesen unerfreulichen Zuständen sollte sich der Berufsverband der Deutschen Chirurgie ernsthaft beschäftigen, er hat zum Freitag nach Ostern (Chirurgenkongreß) zu einer Sitzung eingeladen.

Dr. med. *W. Schröder*, Hildesheim, Stresemannstr. 8

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Universitäts-Nervenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Scheller*)

Altern und Psychosen des Alters

von H. SATTES

Es ist begreiflich, daß auch in der Psychiatrie die Untersuchung der Probleme des alternden Menschen zu einer immer größeren Bedeutung kommt, wenn man sich den schon rein numerisch immer stärker werdenden Anteil der Altersklassen über 60 Jahre in der Gesamtbevölkerung vergegenwärtigt, und *W. Schulte* hat darauf hingewiesen, daß unser Jahrhundert, das als das des Kindes begonnen habe, sich anschicke, in seiner zweiten Hälfte das des alten Menschen zu werden. Es bleibt dabei das Verdienst *W. Schultes*, den Blick von den negativen, zerstörerischen Aspekten des Alters einmal weggewendet zu haben und nach seinen positiven Seiten zu fragen. In dem Referat **„Seelisches Altern als Lebensproblem"** von W. Schulte u. H. Harlfinger (1) werden nicht nur die Ursachen und Symptome des Versagens im Alter aufgezeigt, sondern es wird ausdrücklich auch auf die positiven Akzente hingewiesen, auf die Doppelsinnigkeit, die den psychischen Vorgängen des Alterns nicht abgesprochen werden kann, daß mit dem Versagen in vieler Hinsicht auch ein Gewinn verbunden ist, daß man von einer Anpassung und einer Abwehr, einem Schutz und einer Erträglichmachung in der Psychologie des Alterns sprechen kann. Vor allem wird die Chance der Gestaltungsmöglichkeiten im Alter betont, deren Wahrnehmung eine Aufgabe, wenn nicht des Betroffenen selbst, so doch seiner Umwelt bleibt. W. Schulte (2) nimmt in seinem Vortrag **„Möglichkeiten der Entfaltung und Gestaltung im Altern"** mit Recht dagegen Stellung, daß nur die Aufzeigung und Untersuchung von Versagens- und Defekterscheinungen als legitimes Betätigungsfeld der Psychologie und Psychiatrie angesehen werde, während man die Doppelsinnig- und auch die Doppelwertigkeit des Alters zu wenig beachte. Nicht schlechter oder besser, nicht flacher oder tiefer, sondern anders als der Jugendliche lebe der Alte und „dieses Anderssein ist etwas Eigenes. Es hat seinen Wert in sich ...". In einer Umstrukturierung kommen Wesenszüge zum Vorschein, die gleichsam für den Lebensabschnitt des Alters aufgespart geblieben sind, Wesenszüge wie „Güte und Dankbarkeit, Milde und Heiterkeit, Weisheit und gläubiger Verlaß". Solche Überlegungen sind wichtig für jeden Arzt, an den sich alternde Menschen mit der Bitte um Hilfe wenden. Die gleichen Gesichtspunkte betont W. Schulte (3) in einer weiteren Arbeit über **„Psychologische Aspekte des Alterns"**. — Es sei in diesem Zusammenhang gestattet, auch auf ein Buch hinzuweisen, das nicht den Anspruch erhebt, fachwissenschaftlicher Art zu sein. Das Buch des verstorbenen H. Woltereck (5) **„Das Alter ist das zweite Leben"** beschäftigt sich in einer allgemein verständlichen Form, die aber nie den Boden wissenschaftlich fundierter Tatsachen und Ergebnisse verläßt, mit allen Problemen des Alters, und es ist gerade das Anliegen des Verfassers, darauf hinzuweisen, daß den

üblicherweise betonten negativen Zügen des Alters ebenso viele positive entsprechen. Das Buch enthält eine Fülle biologischer Ergebnisse über die Lebensdauer des Menschen, über die Alterung der Organe, Alterskrankheiten usw., über die Psychologie des alternden Menschen und seine soziologische Stellung. Wenn überhaupt ein alternder Mensch seiner Einstellung nach einem Zuspruch zugänglich ist, dann kann ihm fast aus therapeutischen Gründen die Lektüre dieses Buches empfohlen werden, in dem es dem Verfasser gelungen ist, das Alter nicht als eine lästige Bürde, sondern als das Schicksal und auch als das Lebensziel des Menschen darzustellen.

Zwei sozialhygienische Arbeiten, die sich mit dem Altern beschäftigen, stammen von G. Neumann (6) **„Die Altersgrenze der Beamten"** und von H. Harmsen (7) **„Der alternde Mensch in sozialhygienischer Hinsicht"**. Die **„Psychische Hygiene des Alterns"** wird von F. Panse (8) besprochen.

Die **„Psychopathologie des höheren Lebensalters"** wird von F. W. Bronisch (9) in einer ausgezeichneten Übersicht behandelt. Mit aller gebotenen Skepsis wird in diesem Referat auf die Schwierigkeiten einer Aufgliederung und exakten nosologischen Einteilung der psychopathologischen Bilder im Alter hingewiesen. Eine Vielfalt von Faktoren macht sich den Rang am Zustandekommen des „Krankhaften" streitig, wobei es oft schon schwer ist, wo man das „Krankhafte" beginnen lassen soll. Auf alle Fälle warnt B. vor der Feststellung und Proklamierung von Psychosen gerade im Hinblick auf eine weitgehende Verstehbarkeit, und er möchte die Grenze gerade mit Rücksicht auf die nur quantitativen Unterschiede zum Normalen möglichst weit ziehen. Diese quantitative Steigerung normaler Ausdrucksweisen ins Pathologische ist ein Kennzeichen der Alterspsychosen sowie eine Neigung zu wahnhafter Verarbeitung von Erlebnissen. Ferner spielen eine große Rolle die Angst, eine Erstarrung ohne das Vorliegen krankhafter hirnorganischer Prozesse und schließlich das sog. hirnorganische Psychosyndrom. Es folgt ein Überblick über die sog. Rückbildungspsychosen und über die psychopathologischen Erscheinungsbilder, wie sie für das höhere Lebensalter als typisch bezeichnet werden können. Der kritische Überblick über die verschiedenen Krankheiten und psychopathologischen Erscheinungsbilder kommt zu dem Resumé, daß keine noch so ausgefeilte systematische Aufteilung uns von der Pflicht zu systematischer, den Wirklichkeiten jedes einzelnen Falles nachgehender und vieldimensionaler Betrachtungsweise entbinden könne. Die ganze Problematik und die Schwierigkeiten der Psychopathologie des höheren Lebensalters werden aufgezeigt, Schwierigkeiten, die daraus entstehen, daß diese Psychopathologie einerseits dem Somatischen mehr verhaftet ist als andere Psychosen, daß sie andererseits wesentlich stärker in die innere und äußere Welt des Kranken eingebettet liegt und daß der Übergang zwischen normalen und normalpsychologischen Zügen des psychischen Verhaltens in jeder Hinsicht gleitend ist. Die ganze Betrachtung schließt mit einer Warnung vor einer nur am Äußeren bleibenden, mehr oder weniger dogmatischen Systematik.

„Die endogenen Psychosen des höheren Lebensalters als Prüfstein der gesamten Psychiatrie", so schwerwiegend und bedeutungsvoll stellt Bronisch (10) in der Arbeit **„Die endogenen Psychosen des höheren Lebensalters"** die Frage nach der Problematik der Alterspsychosen. Wirklich zeigen sich die ganze Fragwürdigkeit diagnostischer und typologischer Einteilungen, die Schwierigkeiten der Entscheidung zwischen endogener, somatischer und reaktiver Verursachung der psychischen Störungen, die Beurteilung dessen, was man überhaupt als „krank" bezeichnen darf und aus welchen Wurzeln dieses „Kranke" gespeist wird, bei den psychischen Alterskrankheiten noch bestürzender als in anderen schwierigen Kapiteln der Psychiatrie. Nirgends werden die Grenzen und die Beschränktheit dogmatischer Ordnungsprinzipien in der Psychiatrie deutlicher und nirgends erweist sich die Errichtung eines auch nur annähernd exakten Parallelogramms der Kräfte schwieriger, wo man die Wertigkeit der einzelnen Kräfte, seien sie endogener oder exogener, leiblicher oder seelischer, konstitutioneller oder umweltbedingter Art, so wenig kennt. So kann es sich in vielen Fällen nur um den Versuch handeln, Syndrome vielgestaltiger Art aufzuteilen, in Richtung des Endogenen, Zerebral-Organischen und im weitesten Sinne Reaktiven oder, was die Ursachen betrifft, mit der Frage nach der jeweiligen Krankheitsbereitschaft, die in der Anlage begründet ist. Nach der eigentlichen körperlichen Krankheit und nach der unmittelbaren irritativen Schädigung (Bronisch). Die Arbeiten von Bronisch geben einen ausgezeichneten Überblick, sie sind nicht klassifizierend und gleichsam beschwichtigend, sondern eher beunruhigend in ihrer Offenheit.

„Zur Problematik schizophrener Psychosen im höheren Lebensalter" nahm W. Janzarik (11) Stellung. Es gelang dem Untersucher nicht, bei seinen 50 Beobachtungen in eine typologische Ordnung zu kommen. Es ergaben sich keine relativ voneinander unabhängigen Gruppen, sondern nur „ineinander übergehende Entwicklungsstufen schizophrener Symptomatik". Dabei zeigte sich vor allem der Übergang vom Wahn zur Halluzinose. Während der Eindruck einer durch organische Schäden und Rückbildungsvorgänge des Gehirns provozierten Schizophrenie nur in zwei Fällen entstand, fanden sich häufiger Beziehungen zwischen seelischen Erschütterungen und dem Ausbruch der Psychose. Die Schwierigkeiten der diagnostischen Differenzierung ergeben sich nach drei Richtungen, einmal gegenüber den Psychosen chronischer Alkoholiker, am häufigsten natürlich gegenüber den zyklothymen Depressionen und schließlich gegenüber den organisch gefärbten akuten Psychosen mit katatonen und halluzinatorischen Bildern. Die ganze Schwierigkeit der psychiatrischen Differentialdiagnose kommt in dieser Arbeit zum Ausdruck, in der darauf hingewiesen wird, daß man sich vielleicht einigermaßen darüber verständigen kann, „was schizophren ist", aber „was eine Schizophrenie ist, weiß im Grunde niemand". Für die reine Psychopathologie kann aber gerade aus einer solchen Fragwürdigkeit ein Gewinn entstehen, denn „wenn die diagnostischen Grenzen fragwürdig werden und die psychopathologischen Phänomene das einzige sind, dessen man sicher sein kann, dann gelingt es am ehesten, die Phänomene unbefangen zu sehen und sie in ihrer Eigenart auf sich wirken zu lassen". So bleibt nichts übrig, als über die nosologischen Schranken hinweg ausschließlich in psychologischen Zusammenhängen zu denken. Aber eine solche ganzheitliche Psychopathologie kann nur als ein noch nicht erreichtes Ziel bezeichnet werden.

„Die Altersfärbung zyklothymer Phasen" wurde von W. Zeh (12) behandelt. Bei den ausgesprochenen Alterszyklothymien sind fließende Übergänge von Bildern, die nur durch das normale Alter gefärbt sind, bis zur Unkenntlichwerdung infolge grober hirnorganischer Defekte zu finden. Was die Altersmanie betrifft, so kann diese einmal auffallend matt verlaufen, häufiger sind wohl Manien mit starren Wahnbildungen oder wenigstens mit ausgesprochen paranoiden Zügen. Die Depressionen des Alters werden durch die Eintönigkeit und die Hartnäckigkeit der Symptome geprägt, und die ganzen Wesensmerkmale, die schon das physiologische Altern kennzeichnen, treten natürlich in der Depression in abgewandelter, verzerrter Form zutage und können so ihrerseits die Depression immer weniger typisch und stilrein werden lassen. Was den Inhalt der Altersdepressionen betrifft, so führt die Verarmung an Erlebnisfähigkeit, das Aus-der-Erinnerung-Leben, zu einem Nachlassen der Produktivität. Aus der Erinnerung entstammen die vielfachen Quellen für die Wahnthemen der Versündigung, Schuld usw., und die Tatsache, daß diese Erinnerungen so überwertig werden, wird einem altersbedingten Mangel an ausgleichenden seelischen Vorgängen zugeschrieben. Das ist eine Deutung, der man sich vielleicht nicht ohne weiteres anschließen kann, gerade wenn man bedenkt, welche ausgleichenden Funktionen das seelische Erleben im Alter doch auch auszuüben vermag, und wenn man sich gerade der positiven Seiten der Wesensveränderung im Alter erinnert, auf die *W. Schulte*, wie wir vorstehend erwähnt haben, aufmerksam gemacht hat.

Mit Spezialfragen beschäftigen sich zwei Monographien. C. R. Müller (13) gibt in seinen Untersuchungen **„Über das Senium**

der Schizophrenen", die sich auf 101 Kranke im Alter über 65 Jahre erstrecken, zugleich einen Beitrag zum Problem der schizophrenen Endzustände, und die ganzen Wandlungsformen, die die Schizophrenie im Alter erleben kann, werden in dieser Studie behandelt. Bei der Monographie von H. J. Haase (14) **„Amnestische Psychosyndrome im mittleren und höheren Lebensalter"** handelt es sich um „psychopathologische Untersuchungen an Alkoholikern, Senilen, Hirntraumatikern und anderen Kranken mit diffusen Hirnschädigungen".

Aus dem wichtigen Gebiet der Veränderungen des Sexuallebens im Senium sei auf zwei Arbeiten hingewiesen. W. Schulte (4) weist in seiner Arbeit **„Beweggründe für sexuelle Delikte im Senium"** darauf hin, daß nicht nur eine sexuelle Insuffizienz vorhanden, sondern auch die Libido gestört sei. Das Kind bietet dem sexuell insuffizient gewordenen Mann die Möglichkeit einer, wenn auch nur oberflächlichen Machtentfaltung. In diesem Zusammenhang wird die Wichtigkeit des deprimierenden Gefühls betont, das für den Greis darin besteht, daß er keinen Kontakt mehr hat, und die Mitschuld der Gesellschaft an seiner Vereinsamung wird betont. Auf diese Mitschuld der Gesellschaft wird auch in anderen Arbeiten hingewiesen, so von J. A. Meerloo (15) und von M. E. Linden (16). In beiden Arbeiten wird Kritik, namentlich an der Arroganz der Jugend und an ihrer Verherrlichung geübt und auf das Fehlen der richtigen Beziehung der Jugend zum Alter aufmerksam gemacht. Im **„Altersbild sexueller Perversionen"** unterscheidet H. Giese (17) einmal perverse Endzustände und zweitens die viel wichtigeren perversen Fehlhaltungen, die erst im Verlauf des Alters entstehen. Es handelt sich hier meistens um Verhaltensweisen, die eine Beziehung zu hirnorganischen Altersveränderungen aufweisen, sie sind psychopathologisch gekennzeichnet durch eine starke Progression, so daß rasch alle Bewußtseinsinhalte mit perversen Inhalten durchsetzt werden. Trotz Involution der Genitalorgane und ihrer Funktion besteht bei dem senilen Perversen eine gesteigerte Appetenz, die bei einer entsprechenden Enthemmung um so verhängnisvoller werden muß.

Groß ist natürlich die Zahl der Arbeiten, die die **medikamentöse Therapie der Alterspsychosen** behandeln. Auch hier ist jede Schematisierung in der Behandlung unmöglich. Die ganze reiche Skala der modernen Psychopharmakologie findet ihre Anwendung. So, wie die Alterspsychosen ihre Symptome aus verschiedenen Bereichen körperlicher und seelischer Störungen bilden, so gilt es, wenigstens den Versuch zu machen, diesen Störungen mit einer Vielfalt von Behandlungen zu begegnen. E. Pichler (18) empfiehlt die Kombination von Serpasil mit Ritalin, bei Schlafstörungen Serpasil-Dolantin-Paraldehyd, ferner die Verordnung von Tranquillizern, außerdem Kreislaufmittel, Hormone, Vitamine, und wenn auch noch auf die Wichtigkeit einer dosierten körperlichen Arbeit, auf Psychotherapie und Psychohygiene hingewiesen wird, erkennt man gut den Umfang der notwendigen therapeutischen Bemühungen. Die Behandlung dekompensierter Alterspsychosen mit Diamox wird von H. Hoff und K. Pateisky (19) besprochen, eine Behandlung endogener Psychosen des höheren Lebensalters mit Megaphen, Reserpin, Dezentan, Tofranil und mit Elektro-Schocks am Abend von H. Lieser (20) empfohlen. Über gute Behandlungserfolge depressiver Zustände im höheren Alter mit Tofranil haben jüngst L. C. F. Hanson und N. G. Punel (21) hingewiesen.

Schrifttum: 1. Schulte, W. u. Harlfinger, H.: Seelisches Altern als Lebensproblem. Fortschr. Neurol., 24 (1956), S. 341—368. — 2. Schulte, W.: Möglichkeiten der Entfaltung und Gestaltung im Altern. Nervenarzt, 29 (1958), S. 97—103. — 3. Schulte, W.: Psychologische Aspekte des Alterns. Öff. Gesundh.-Dienst, 20 (1959), S. 396—404. — 4. Schulte, W.: Beweggründe für sexuelle Delikte im Senium. Prax. Psychother., 4 (1959), S. 37—41. — 5. Woltereck, H.: Das Altern ist das zweite Leben. Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart (1956). — 6. Neumann, G.: Die Altersgrenze der Beamten. Eine sozialhygienische Betrachtung. Öff. Gesundh.-Dienst, 19 (1957), S. 316—322, S. 400—405. — 7. Harmsen, H.: Der alternde Mensch in sozialhygienischer Hinsicht. Öff. Gesundh.-Dienst, 20 (1959), S. 404—412. — 8. Panse, F.: Psychische Hygiene des Alterns. Int. J. Prof. Med. Soz. Hyg., 3 (1959), S. 9—11. — 9. Bronisch, F. W.: Die Psychopathologie des höheren Lebensalters. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 81 (1958), S. 105—123. — 10. Bronisch, F. W.: Die endogenen Psychosen des höheren Lebensalters. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 83 (1959), S. 69—77. — 11. Janzarik, W.: Zur Problematik schizophrener Psychosen im höheren Lebensalter. Nervenarzt, 28 (1957), S. 535 bis 542. — 12. Zeh, W.: Altersfärbung zyklothymer Phasen. Nervenarzt, 28 (1957), S. 542—546. — 13. Müller, C. R.: Über das Senium der Schizophrenen. Zugleich ein Beitrag zum Problem der schizophrenen Endzustände. Bibl. psychiatrica et neurologica, Basel-New York, Karger (1959). — 14. Haase, H. J.: Amnestische Psychosyndrome im mittleren und höheren Lebensalter. Psychopathologische Untersuchungen an Alkoholikern, Senilen, Hirntraumatikern und anderen mit diffusen Hirnschädigungen. Monographie aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie, Heft 83, Springer (1959). — 15. Meerloo, J. A.: N. Y. St. J. Med., 58 (1958), S. 3810—3814. — 16. Linden, M. E.: Amer. J. Psychiat., 144 (1957), S. 444—448. — 17. Giese, H.: Das Altersbild sexueller Perversionen. Nervenarzt, 28 (1957), S. 553—554. — 18. Pichler, E.: Zur psychiatrischen Pharmakotherapie in der Geriatrie. Wien. klin. Wschr., 70 (1958), S. 921—924. — 19. Hoff, H. u. Pateisky, K.: Die Dekompensation bei den Alterspsychosen und ihre Behandlung mit Diamox. Wien. klin. Wschr., 70 (1958), S. 571—575. — 20. Lieser, H.: Therapeutische Probleme bei den endogenen Psychosen des höheren Lebensalters. Med. Mschr., 12 (1958), S. 657—661. — 21. Hanson, L. C. F. u. Punel, N. G.: Behandlung depressiver Zustände im höheren Alter mit Imipramin (Tofranil). Nervenarzt, 32 (1961), S. 22—26.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Sattes, Würzburg, Universitäts-Nervenklinik.

Buchbesprechungen

H. P. Kuemmerle, A. Senn, P. Rentchnick, N. Goossens: **Klinik und Therapie der Nebenwirkungen: Sulfonamide, Antibiotika, Tuberkulostatika, Zytostatika, Antikoagulantien, Hormone, Vitamine.** Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1960, 1286 S. Preis: DM 148,—.

Das vorliegende Buch stellt eine ausgezeichnete Gemeinschaftsarbeit von 28 Autoren verschiedener medizinischer Fachgebiete dar. In einem ersten Teil wird eine pathologisch-anatomische Übersicht gegeben, in der die verschiedenen Schäden durch Sulfonamide, Antibiotika, Tuberkulostatika, Antikoagulantien, Thyreostatika, Pilze und Vitamine aufgeführt sind. Diesem Abschnitt folgt die Besprechung der Klinischen Chemie, der Pharmakologie und Toxikologie der oben genannten Heilmittel durch verschiedene Autoren. Im zweiten Teil des Buches wird von den verschiedenen Heilmitteln selbst ausgegangen und ihre Einwirkung auf den Gastro-Intestinaltrakt, die Tuberkulose, auf den Respirationstrakt und das Zirkulationssystem, auf das hämatopoetische System, das endokrine System und das Zentralnervensystem im einzelnen besprochen. Im dritten Teil kommen die einzelnen Fachdisziplinen zu Worte: die Dermatologie, Innere Medizin, die Chirurgie, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, die Pädiatrie, Urologie, Laryngo-Rhino-Otologie und die Ophthalmologie. Schon aus dieser Übersicht des Inhaltes geht hervor, daß die Autoren sich bemüht haben, die Nebenwirkungen der heute im Vordergrund des Interesses stehenden Heilmittel von ganz verschiedener Seite aus zur Darstellung zu bringen. Damit erhält das Buch einen farbigen Charakter, der dem Leser zweifellos viele interessante Aspekte bietet. Allerdings muß dadurch auch ein gewisser Nachteil in Kauf genommen werden, indem hier und da Überschneidungen vorkommen. Etwas störend wirkt es sich wohl aus, daß die Literatur jeweils den einzelnen Abschnitten, auch den kleinen Abschnitten unmittelbar folgt. Man könnte das in einer zweiten Auflage wohl ändern. Andererseits wird dadurch aber der Wert dieses heute so wichtigen Nachschlagewerkes nicht herabgesetzt.

Das Buch will in keiner Weise von der Anwendung der heute hochwirksamen Medikamente abraten, sondern im Grunde dazu beitragen, daß Mißerfolge und auch Komplikationen vermieden

werden. Es ist bekannt genug, daß selbst bei der üblichen Dosierung unangenehme Nebenwirkungen auftreten können. Je besser diese gekannt werden, um so sicherer wird der Arzt in der Indikationsstellung. Es wird wohl keine Klinik und kein Krankenhaus geben, welche auf dieses wichtige Werk verzichten kann.

Prof. Dr. med. *Rolf Emmrich*, Leipzig

Hans Rothgang: **Dr. Rothgangs Spezialitäten-Praktikum.** 1216 S., J. F. Lehmanns Verlag, München, 1961. Preis: Gzl. DM 24,—.

Das Spezialitäten-Praktikum von *H. Rothgang* wird vielen Ärzten sehr willkommen sein. Es bringt ihnen die Erleichterung, die ihnen die „Rote Liste" nicht geben kann, und zwar dadurch, daß es nach pharmakotherapeutischen Gruppen der Arzneispezialitäten geordnet ist. Auf diese Weise wird dem praktizierenden Arzt die Suche nach geeigneten Mitteln, auch nach einem besonderen Mittel, dessen Name ihm vielleicht gerade entfallen ist, auf eine sehr zweckmäßige Weise erleichtert, und insofern wird das neue Buch auch in seiner jetzigen Form schon Wichtiges leisten.

Seine Brauchbarkeit wäre aber noch größer, wenn das Buch neben den Indikationen auch stichwortartig die Nebenwirkungen erwähnen würde. *Eichholtz* macht in seinem empfehlenden Vorwort eigens darauf aufmerksam, daß es gewöhnlich Jahre oder Jahrzehnte dauert, bis die Nebenwirkungen eines Mittels offenbar werden. Ich finde, daß es heutzutage nicht einmal so lang dauert. Aber gleichviel wie dem sei, in unserer naturwissenschaftlichen, immer rascher fortschreitenden Periode der Medizin ist es um so wichtiger, daß wenigstens die schon bekannten Nebenwirkungen der Heilmittel erwähnt werden. Denn je spezifischer die Heilmittel, und die synthetischen Mittel im besonderen, geworden sind, um so häufiger und unheimlicher sind offenbar ihre Nebenwirkungen geworden. Nur ein Tor könnte deshalb die neuen Mittel ablehnen; denn es ist zu eindeutig, daß bei einsichtigem und umsichtigem Vorgehen ihre Vorteile bei weitem ihre Nachteile, eben ihre Nebenwirkungen, überwiegen.

Der Folgerichtigkeit unseres Denkens wegen ist es weiterhin Pflicht des Rezensenten, festzustellen, daß ein nicht sehr kritischer Leser durch *Eichholtz*' Vorwort das Buch mit irrigen Voraussetzungen benutzen könnte. *Eichholtz* empfiehlt das Spezialitäten-Praktikum als einen Führer, der dem Arzt die „verwirrende Vielfalt des Arzneimittelangebots mit Hilfe eindeutiger Ordnungsbegriffe zugänglich macht", einen Führer, der „mit dem Arzt denkt und arbeitet". *Rothgang* schränkt das in seiner Einführung selbst dadurch ein, daß er in der Aufnahme eines Präparats in sein Praktikum „keinerlei therapeutische Wertung" sehen möchte. Dementsprechend hat er auch solche Präparate aufgenommen, „deren Wert . . . , schulmedizinisch betrachtet, umstritten ist". Aber homöopathische Mittel (besonders solche von der Verdünnung bis D : 30!!) und Trockenzellpräparate sind medizinisch nicht umstritten, sondern in ihrer Wirksamkeit widerlegt. Hier muß mit ganz klaren Termini gesprochen werden.

Von einem spanischen Philosophen der jüngsten Vergangenheit wird ein sehr unfreundliches und ebenso ungerechtes Urteil über einen seiner Kollegen überliefert: „Es ist nicht das erstemal, daß wir gedacht haben, das leuchtende Rot unserer Universität von Salamanca komme daher, daß die ehrwürdigen Steine aus Scham über die Gegenwart von U. erröten müßten." Ich bin weit davon entfernt, der „Roten Liste" einen Vorwurf daraus zu machen, daß sie auch Präparate in sich schließt, deren Existenz einen Schlag in das Gesicht einer kritischen Ärzteschaft bedeutet; denn sie macht lediglich Anspruch auf Vollständigkeit und auf sonst nichts. Aber wenn das Spezialitäten-Praktikum ein wirklicher Führer werden will, dann muß es wenigstens die „Heilmittel" ausschalten, über die die kritische Arzneimittelprüfung schon ihr Urteil gesprochen hat — wenn es auch aus dem Musterland der Homöopathie stammt.

Das würde ich diesem Buch um so mehr wünschen, als ich ihm, von diesen beiden Beanstandungen abgesehen, einen sehr großen Wert für die ärztliche Arbeit zuerkenne. Wir Ärzte werden immer mehr darauf angewiesen sein, auch während unserer Beratung in der Sprechstunde ein solches umfassendes Arzneimittelbuch ohne jede falsche Scham zu Rate zu ziehen.

Prof. Dr. med. *F. Martini*, Bonn

Henry D. Diamond: **Die interne Krebstherapie.** (Originaltitel: The Management of Cancer.) Deutsche Übersetzung von Dr. P. Obrecht und Dr. P. Berg. 158 S., 42 Abb. in 100 Einzeldarst., 23 Tab. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1960, Preis: kart. DM 29,50.

Ein knapp gefaßter, klarer und kritischer Überblick über die interne Krebstherapie. Im ersten Hauptteil werden die Lymphome, die Leukämien und das Plasmazytom als die Tumorarten abgehandelt, deren Behandlung in erster Linie konservativ, also nicht chirurgisch, ist; im zweiten Hauptteil die interne Therapie des Neuroblastoms, des Lungenkarzinoms, des Schilddrüsen-, Ovarial-, Mamma- und Prostatakarzinoms beschrieben, also der Tumorarten, deren Behandlung primär chirurgisch ist. Die übrigen Tumorlokalisationen, z. B. des Magens, des Rektums und des Uterus, werden im Buch nicht behandelt, wohl weil die internistische, also die medikamentöse, Behandlung kaum ein Rolle spielt. Im Anhang ist die Behandlung mit intrakavitärer Injektion von Radioisotopen, vor allem mit Gold und Phosphor, kurz geschildert. Nach jedem Abschnitt wurde neben den im Text zitierten Arbeiten auch neues deutsches Schrifttum im Sinne eines allgemeinen Hinweises aufgeführt. Bei jeder einzelnen Tumorart wird aber nicht nur die Therapie, sondern auch kurz die Ätiologie, Pathologie, z. T. auch Diagnose, abgehandelt. Die angewandten Medikamente sind überwiegend mit den allgemeinen Namen und nicht den Firmennamen angeführt. Das Ganze ein knapper, leicht lesbarer Überblick über die Möglichkeiten interner Krebstherapie, wobei die Tumorlokalisationen, die therapeutisch mehr Erfolg versprechen, ausführlich besprochen sind, auch wenn sie seltener sind, im Vergleich zu den Tumorarten, die häufig vorkommen, aber therapeutisch noch unerfreulicher sind.

Prof. Dr. med. *Walter Seitz*, München

H. Dennig (Herausgeber): **Lehrbuch der Inneren Medizin,** mit Beiträgen von M. Broglie, H. Dennig, W. Gronemeyer, F. Grosse-Bockhoff, K. Hansen, N. Henning, A. Heymer, A. Kleinschmidt, H. Reinwein, G. Schaltenbrand, F. Schellong † und H. Schulten. 5. Auflage. — Band I, 996 S., 346, z. T. mehrfarbige Abb., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961. Preis: Gzl. DM 54,—.

Band II, 901 S., 251, z. T. mehrfarbige Abb., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961. Preis: Gzl. DM 54,—.

Das Vertrauen und die Zustimmung, die die Studentenschaft (und sicherlich auch viele Ärzte) diesem Buch entgegenbringen, wird am deutlichsten durch die ziemlich rasche Aufeinanderfolge der Neuauflagen bewiesen. Dieser Erfolg ist auch ein Votum für das zweibändige Lehrbuch der Inneren Medizin überhaupt, das im deutschen Sprachraum nun seit 60 Jahren, d. h. seit *J. v. Mering*, dominiert. — Es ist wohl nicht notwendig, die speziellen Vorzüge des von *Dennig* geleiteten Werkes hervorzuheben. Erwähnt sei vielleicht nur, daß die seit der letzten Auflage von 1957 angefallenen Neuerungen in erfreulicher Klarheit mit verarbeitet wurden. Die stärksten Veränderungen erfuhren die Kapitel über Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten (insbes. hinsichtlich des Diabetes) sowie das rheumatologische Kapitel. Anerkennung verdient auch die Verbesserung und Ergänzung der Illustrationen.

Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*, München

KONGRESSE UND VEREINE

Oberhessische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, Medizinische Abteilung, Gießen

Sitzung am 24. Januar 1961

H. Rettig, Gießen: **Angeborene Wirbelsäulenstörungen und ihre funktionelle Bedeutung.**

Die Wirbelsäule ist als Ausgangspunkt von Beschwerden in den letzten Jahren in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Unter den zahlreichen Störungen verschiedener Genese spielen die „angeborenen Fehlbildungen" zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle. Ihre kausale Genese ist, wie bei den meisten Mißbildungen, noch keineswegs geklärt. Erkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft, wie Viruserkrankungen, Diabetes etc., werden als Ursachen angeschuldigt. Morphogenetisch lassen sich die angeborenen Fehlbildungen von den verschiedenen Entwicklungsstadien an der Wirbelsäule ableiten. An der Grenze zwischen Fehlbildungen und Normalentwicklung der Wirbelsäule stehen die Variationen. Es wird unterschieden zwischen numerischer Variation, d. h. den zahlenmäßigen Veränderungen der Wirbelsäulensegmente und den morphologischen Variationen, deren Ausdruck der Übergangswirbel ist. Variationen werden dann bedeutungsvoll, wenn sie als Ausgangspunkt einer angeborenen Skoliose angesehen werden müssen oder arthrotische Veränderungen oder Druckerscheinungen des Seitenfortsatzes auf die Nervenwurzel im Gefolge haben.

Nach *Junghanns* werden die angeborenen Fehlbildungen in solche der Wirbelkörperreihe und der Wirbelbogenreihe unterteilt. Ihre Bedeutung liegt in der Störung der betroffenen Bewegungssegmente und in deren verminderter Leistungsfähigkeit. Ferner können Keil- und Halbwirbel Ausgangspunkt für angeborene Skoliosen sein. Frontale Spaltbildungen werden z. T. bestritten. Für Blockwirbelbildungen sind ebenfalls eine Reihe von Deutungen möglich. Neben Differenzierungsfehlern werden auch hier Rückbildungsstörungen der Chorda dorsalis als Ursache angenommen. Bedeutung besitzen Blockwirbel, wenn mehrere Bewegungssegmente verschmolzen sind oder es zu einem statischen Fehlwachstum und damit zur angeborenen Skoliose kommt.

Der Wirbelbogenschluß kann auf das Wachstum der Wirbelkörper Einfluß nehmen. Bogenschlußstörungen sind häufig mit Störungen des Rückenmarkes verbunden. Sie können neben örtlichen Störungen Fernsymptome in Form von Myelodysplasiefolgen wie Klauenhohlfuß, Klumpfuß usw. hervorrufen. An den Wirbelbögen werden auch Mißbildungen der Fortsätze beobachtet. Hyperplasien, wie angeborene Verschmelzungen sind funktionell sehr wichtig. Sie blockieren oft ausgedehnte Wirbelsäulenabschnitte und können zu gutachtlichen Fehldeutungen gegenüber traumatischen Störungen führen. Mißbildungen an den Bogen- und Wirbelkörpern mit völlig unregelmäßigen Formen werden als „zerworfene" Wirbelsäulen bezeichnet.

Die „angeborenen Fehlbildungen" gewinnen Bedeutung als Ursache einer Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der gesamten Wirbelsäule, abweichender statischer Momente und differentialdiagnostischer Beurteilungsschwierigkeiten. Sie spielen außerdem eine Rolle im großen Gebiet des Kreuzschmerzproblems und werden damit auch in der täglichen Sprechstunde wichtig.

Priv.-Doz. Dr. med. *M. Taubert*, Gießen

Ärztlicher Verein München e. V. Vereinigung der Fachärzte für innere Medizin Bayerns e. V. Vereinigung der praktischen Ärzte Bayerns e.V.

Gemeinsame Sitzung am 27. Oktober 1960

Th. Doxiades, Athen: **Amöbenerkrankungen** (erschien ausführlich in ds. Wschr. 103 [1961], Nr. 14, S. 744).

Aussprache: H. Schwiegk: Berichtet über das Vorkommen der Amöbiase in Deutschland nach Beobachtung solcher Fälle, hebt jedoch die Schwierigkeiten bei der Diagnostik hervor.

A. Marchionini: Bestätigt die schlagartige Wirkung des Emetins, bezweifelt aber das Vorkommen eines Herpes zoster rezid. auf Grund einer Amöbeninfektion.

G. Bodechtel: Empfiehlt, daß bei ähnlichen Fällen, bei denen als Ursache degenerierte Kolibakterien festgestellt wurden, die Untersuchung auf eine Amöbiase ausgedehnt werden soll.

A. Störmer: Beobachtete zweimal Leberabszesse infolge Amöbenbefalls und stellt die Frage, weshalb die Amöbenträger in unseren Breiten keine Leberschäden zeigen.

K. Bosse: Der Vortr. stellt die Frage, weshalb in Deutschland so wenig Fälle von Amöbenruhr diagnostiziert werden. Dazu wäre zu sagen, daß man in Deutschland auf Grund statistischer Untersuchungen mit etwa 10% Zystenträgern rechnet. Nach den Untersuchungen des Arbeitskreises am Tropeninstitut Hamburg ist anzunehmen, daß für das Zustandekommen des klinischen Bildes der Amöbiase die Häufigkeit der bakteriellen Darminfektion eine wesentliche Rolle spielt. Daraus erklärt sich das häufigere Vorkommen der Amöbiase in südlichen Regionen und das Fehlen dieser Erkrankung in unseren Breiten, obwohl eine entsprechende Verbreitung der Darmlumenform ohne Zweifel auch bei uns besteht. Die bakterielle Erkrankung erhöht die Anfälligkeit des Zystenträgers. Experimentelle Untersuchungen und Selbstversuche zu dieser Frage liegen von demselben Arbeitskreis vor. *(Westphal)*

R. Lipp: Anfrage, ob bei den erheblichen Schwierigkeiten zum Nachweis der Amöben im Stuhl auch ein Nachweis im Urin möglich ist?

Schlußwort: Doxiades: Die Diagnostik ist sehr schwierig. Der Stuhl muß sofort untersucht werden. Schon nach 30 Min. sistiert die Beweglichkeit. Die ideale Methode stellt immer noch die Untersuchung des Nativpräparates dar. Färbemethoden haben sich nicht bewährt. Im übrigen ist er gerne bereit, an seiner Klinik Gäste in der Diagnostik und zum Nachweis der Amöben zu unterweisen.

Es gibt keine Standardmedikamente zur Therapie der Amöbiasis. Man kann mit verschiedenen Präparaten Gleiches erreichen. Er selbst bevorzugt das Chloroquin. Doch kommt es auch beim Emetin weniger auf die Dosierung als auf die Dauer der Medikation an. Eine amöbostatische und nicht eine amöbozide Wirkung ist anzunehmen. Außerdem können auch arsen- und jodhaltige Präparate gegeben werden. Wichtig ist jedoch eine lange Behandlung (über 3—6 und mehr Monate). Die Dauer der Behandlung richtet sich allein nach dem klinischen Bild. Nachweis im Urin: Amöben können im Urin nachgewiesen werden. Die Methode des Nachweises der Amöben überhaupt ist bezüglich ihrer Ergebnisse unbefriedigend. Man muß, wenn der Nachweis nicht gelingt, die Diagnose ex juvantibus stellen.

Dr. med. *H. P. Jung*, München

KLEINE MITTEILUNGEN

Tagesgeschichtliche Notizen

— Die Internationale Union gegen den Krebs will jährlich Stipendien für die Krebsforschung aus der *Eleanor Roosevelt*-Krebsstiftung vergeben. Diese Stipendien wurden geschaffen, um durch den Austausch von Wissenschaftlern zwischen Zentren mit verwandten Forschungsgebieten die Kenntnisse über den Krebs zu verbreitern und ihn endlich unter Kontrolle zu bekommen. Die Stipendien sind für Personen gedacht, die bereits eine abgeschlossene Ausbildung besitzen, ständig an Universitäten, Universitätskliniken, Versuchslaboratorien oder anderen Institutionen arbeiten, Interesse und besondere Qualifikation gezeigt oder auch schon selbständige Forschungen über Grundlagen, experimentelle und klinische Aspekte des Krebses getrieben haben und ihre Erfahrungen durch Studien in einem anderen Land zu erweitern wünschen. Das Stipendium wird gewöhnlich für ein Jahr gewährt, kann aber auch unter besonderen Umständen verlängert oder abgekürzt werden. Die Höhe des Stipendiums basiert auf dem Gehalt des Bewerbers und dem von Personen in ähnlicher Stellung an dem Ort, wo der Bewerber zu studieren wünscht. Für Begleitpersonen und Reisekosten werden Zuschüsse gewährt. Antragsformulare und Auskünfte durch „International Union Against Cancer" P. O. Box 400, Genf 2, Schweiz.

— Ein Arbeitskreis „Auge und Verkehr" ist von dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Sitz Düsseldorf, gegründet worden. Es ist das Ziel dieses Arbeitskreises, Mindestbedingungen aufzustellen, die an das Sehvermögen künftiger Führerscheinbewerber gestellt werden sollen. Testuntersuchungen, die in Trier an über 10 000 Personen durchgeführt wurden, haben ergeben, daß 34% (!) aller Lastkraftwagenführer nur mit einem Auge sehen können.

— In der DDR wurde die ärztliche Schweigepflicht gegenüber den Behörden aufgehoben. Nach Schließung einer Praxis müssen alle Unterlagen dem Rat des Kreises übergeben werden.

— In England wurde ein Ärzteklub gegründet. Er soll dazu dienen, die zwischen Hausärzten, Krankenhausärzten und Amtsärzten im Gesundheitsdienst eingetretene Entfremdung zu beseitigen. Vor den Toren Londons wird auf dem Grund und Boden eines großen Krankenhauses das erste gesellig-berufliche Zentrum für die Mediziner der Umgebung gebaut, mit Restaurant, Aufenthaltsräumen, Vorlesungs- und Demonstrationssaal, Fachbibliothek und Lesezimmern. Ein Telefondienst sorgt dafür, daß jeder Arzt schnellstens erreicht werden kann.

— Auf heftigen Widerstand stieß der Plan eines britischen Bauunternehmers, eine Steigerung des Arbeitstempos mit Hilfe von Tabletten herbeizuführen. Die Gewerkschaft hat Protest eingelegt und gedroht, sie werde die Regierung um das Verbot solcher Praktiken ersuchen. Englischen Zeitungen zufolge will die Firma beim Aufbau von 5000 schwedischen Fertighäusern in Großbritannien Tabletten an die Arbeiter verteilen, die eine stark aufputschende Wirkung haben sollen. Das Unternehmen hat bereits in Schweden mit solchen Tabletten experimentiert und dabei angeblich festgestellt, daß die Arbeiter für die Errichtung eines solchen Hauses nur 19 Tage benötigten, während sonst durchschnittlich mit 21 Tagen gerechnet wird.

Geburtstag: 80: Der apl. Prof. für Urologie Dr. med. Ludwig Kielleuthner, München, am 18. April 1961.

— Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina verlieh die *Schleiden*-Medaille wegen hervorragender Verdienste auf dem Gebiete der Zellforschung an Prof. Dr. Jean Brachet, Brüssel, und Prof. Dr. Hans Bauer, Wilhelmshaven.

— Dr. med. Hans Nevermann, Facharzt für Gynäkologie in Hamburg, ist für seine Leistungen als Arzt und in Würdigung seines langjährigen ehrenamtlichen Wirkens in verschiedenen Organisationen mit dem Bundesverdienstkreuz Erster Klasse ausgezeichnet worden.

— Prof. Dr. med. D. Pellnitz wurde als Nachfolger von Prof. Dr. med. R. Link zum Vorsitzenden der Oto-Rhino-Laryngologischen Gesellschaft zu Berlin gewählt.

Hochschulnachrichten: Berlin (F. U.): Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Trautmann (Innere Medizin) erhielt für das Jahr 1961 den „Preis der Studienstiftung 1957", die anl. des 80. Geburtstages von Prof. Dr. med. *H. Meyer*, Marburg, begründet wurde.

Freiburg i. Br.: Dr. med. Adolf Hopf, Doz. f. Psychiatrie u. Neurologie an der Univ. Gießen, wurde an die Univ. Freiburg i. Br. umhabilitiert.

Gießen: Die Liste für die Besetzung des ao. Lehrstuhls für Anatomie lautet: Primo loco: Prof. Dr. med. Walther Graumann, Oberassistent am Anatomischen Institut der Univ. Göttingen. Secundo loco: Prof. Dr. med. Eduard Schuchardt, Diätendoz. am Anatomischen Institut der Univ. Gießen. Prof. Dr. med. Jochen Staubesand, Oberassistent am Anatomischen Institut der Univ. Hamburg. Tertio loco: Prof. Dr. med. Johannes Rohen, Diätendoz. am Anatomischen Institut der Univ. Mainz. Priv.-Doz. Dr. med. Theodor Heinrich Schiebler, wiss. Assistent am Anatomischen Institut der Univ. Kiel. Professor Dr. Graumann wurde berufen, er hat den Ruf angenommen. — Professor Dr. med. H. Wagner, apl. Professor für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, wurde zum Chefarzt der Frauenklinik am Bürgerhospital in Frankfurt a. M. ernannt. — Der Priv.-Doz. für Chirurgie Dr. med. Dr. phil. U. J. Wassner hat von der Gesellschaft Nordwestdeutscher Chirurgen für seine Arbeit „Die untere Leistungsgrenze der Lunge" den ersten Preis für 1960 erhalten. — Der Priv.-Doz. für Chirurgie Dr. med. G. Börger, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des St.-Anna-Krankenhauses in Duisburg-Heckingen, wurde als Nachfolger von Prof. Dr. med. Düttmann zum Chefarzt der Chirurgischen Abteilung am Elisabeth-Krankenhaus in Essen gewählt.

Hamburg: Prof. Dr. med. Ernst Georg Nauck, Ordinarius für Tropenmedizin und Direktor des *Bernhard-Nocht*-Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, wurde anläßlich des 100jährigen Bestehens zum Ehrenmitglied der Berliner Medizinischen Gesellschaft ernannt.

Todesfälle: Der em. o. Prof. für Pharmakologie an der Univ. Gießen Dr. med. Fritz Hildebrand starb am 18. März 1961 im 74. Lebensjahr. — Prof. Dr. med. Edmund Randerath, Ordinarius für Pathologie und Direktor des Pathologischen Instituts der Univ. Heidelberg, starb am 19. März 1961, am Tage nach seinem 62. Geburtstag. Ein Nachruf folgt.

Galerie hervorragender Ärzte und Naturforscher: Dieser Nr. liegt bei Bl. 660, Victor Schilling, Rostock † am 30. Mai 1960.

Beilagen: **Dr. R. Reiss**, Berlin. — **Klinge & Co.**, München 23. — **Nordmark-Werke GmbH.**, Uetersen. — **Dr. Mann**, Berlin. — **J. R. Geigy AG.**, Basel.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.– einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung 6 Wochen vor Beginn eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 85 23 33. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28. Tel 53 00 79; Fernschreiber: 05/22398 lehmannvlg mchn. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 84; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstr. 39–41.